



Inês Margarida Louro Rainho

Licenciada em Ciências da Engenharia Química e Bioquímica

Validação das Folhas de Cálculo Eletrónicas dos Produtos Acabados e de Estabilidade dos Laboratórios Vitória, S.A.

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Engenharia Química e Bioquímica

Orientador: Engenheiro Luís Rosa, Laboratórios Vitória, S.A.

Co-orientador: Professor Doutor Mário Eusébio, FCT – UNL

Júri:

Presidente: Professora Doutora Ana Rita Cruz Duarte

Arguente: Doutora Carla Palmira Loureiro Rodrigues Lamas

Vogal: Engenheiro Luís Miguel Pratas Rosa



FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Setembro de 2018

Inês Margarida Louro Rainho

Licenciada em Ciências da Engenharia Química e Bioquímica

**Validação das Folhas de Cálculo Eletrónicas dos Produtos Acabados
e de Estabilidade dos Laboratórios Vitória, S.A.**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Engenharia Química e Bioquímica

Orientador: Engenheiro Luís Rosa, Laboratórios Vitória, S.A.

Co-orientador: Professor Doutor Mário Eusébio, FCT – UNL

UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Departamento de Química

Setembro de 2018

Validação das Folhas de Cálculo Eletrónicas dos Produtos Acabados e de Estabilidade dos Laboratórios Vitória, S.A.

Copyright © Inês Margarida Louro Rainho, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

*“Every day, every hour,
turn the pain into power”*

The Script

Agradecimentos

Concluída mais uma etapa da minha formação académica, quero agradecer a diversas pessoas que fizeram parte deste longo percurso e que me apoiaram. Se hoje estou a fazer estes agradecimentos é devido a vocês.

Em primeiro lugar, quero agradecer aos Laboratórios Vitória, S.A. pela oportunidade de realizar este estágio que tão importante é para a minha formação académica e que também contribui para o meu crescimento pessoal. Um enorme obrigado aos meus colegas do Controlo da Qualidade pelo carinho com que me receberam e por me fazerem sentir sempre integrada. O vosso apoio e preocupação constantes, os conhecimentos que me transmitiram, e a vossa alegria diária foram uma mais valia para mim durante estes meses.

Em segundo lugar, quero agradecer ao meu orientador, Engenheiro Luís Miguel Rosa, pelo acompanhamento, disponibilidade, paciência, apoio e por todos os conhecimentos transmitidos ao longo destes meses. De igual forma, quero agradecer ao Professor Mário Eusébio por todo o acompanhamento, disponibilidade, apoio, preocupação e incentivo na realização da dissertação.

Quero também agradecer às cinco amigas que a faculdade me deu e que ao meu lado lutaram ao longo destes 5 anos. Sem vocês não tinha sido nem tão mais fácil, nem tão divertido. Não menos importantes são todos os meus amigos de longa data que também estiveram presentes e me deram forças para continuar a dar o melhor de mim. Um muito obrigado.

Por último, mas nunca menos importantes, um especial agradecimento à minha família: mãe, pai, avós, tias e primos/as. Não estaria aqui hoje se não fosse o vosso amor, força, paciência e esforço. Tudo aquilo que consegui alcançar e a pessoa que hoje sou devo-o a vocês que me apoiaram em todos os momentos da minha vida. Tenho muito orgulho na nossa família. Um enorme obrigada por acreditarem em mim e por tornarem tudo isto possível.

A todos os que não foram citados mas que contribuíram de alguma forma para que esta etapa se concluísse e para que todos os meus dias fossem melhores, os meus sinceros agradecimentos.

Um muito obrigada a todos!

Resumo

As folhas de cálculo eletrónicas são bastante utilizadas na indústria farmacêutica no processamento e registo de informação, sendo equiparadas aos sistemas computadorizados e consideradas registos eletrónicos quando armazenadas eletronicamente, sendo fundamental que cumpram todas as Boas Práticas de Fabrico relativas a estes dois aspetos e que sejam validadas de modo a assegurar que estas são cumpridas e que as folhas de cálculo eletrónicas estão corretas.

Assim, um dos principais objetivos deste trabalho é a validação das folhas de cálculo eletrónicas dos produtos acabados e de estabilidade utilizadas no Laboratório do Controlo da Qualidade dos Laboratórios Vitória S.A. de acordo com o método da *International Society for Pharmaceutical Engineering* publicado na *Good Automated Manufacturing Practice 5*. Para tal, realizou-se uma análise do risco de modo a identificar 57 perigos decorrentes do desenvolvimento e da utilização das mesmas e as respetivas medidas de intervenção. No seguimento da análise do risco, determinou-se que o impacto da utilização das folhas de cálculo eletrónicas é elevado, o que possibilitou, em conjunto com a categorização das mesmas, a selecção da abordagem da validação.

Previamente à validação, todas as folhas de cálculo eletrónicas foram verificadas quanto à existência de erros e foram implementadas as medidas de intervenção que eliminam ou mitigam os perigos. Foram ainda implementados critérios relativos ao desenvolvimento de folhas de cálculo eletrónicas que permitem a sua uniformização e verificação pormenorizada. Foi feita uma comparação entre as folhas de cálculo eletrónicas antes e depois da implementação dos critérios e concluiu-se que alguns nunca eram cumpridos e outros eram irregularmente cumpridos. A implementação desses critérios resultou numa melhoria das folhas de cálculo eletrónicas.

Por fim, foram validadas 15 folhas de cálculo eletrónicas, não sendo, no entanto, possível afirmar que estão devidamente validadas pois os testes relativos às medidas não implementadas não foram realizados.

Palavras-chave: validação de folhas de cálculo eletrónicas, *Good Automated Manufacturing Practice 5*, sistemas computadorizados, registos eletrónicos, Boas Práticas de Fabrico, critérios para o desenvolvimento de folhas de cálculo eletrónicas

Abstract

Electronic spreadsheets are widely used in the pharmaceutical industry for processing and recording information and are compared to computerized systems and considered as electronic records when stored electronically. It is essential that they comply with all Good Manufacturing Practices related to these two aspects and that they are validated in order to ensure that they are met and that the electronic spreadsheets are correct.

Thus, one of the main objectives of this work is the validation of electronic spreadsheets for finished and stability products used in Laboratórios Vitória, S.A.'s Quality Control laboratory according to the *International Society for Pharmaceutical Engineering* method published in *Good Automated Manufacturing Practice 5*. For this, a risk analysis was performed in order to identify 57 hazards arising from the development and use thereof and also the intervention measures. Following the risk analysis, it was determined that the impact of the use of electronic spreadsheets is high, which, together with their categorization, enabled the selection of the validation approach.

Prior to validation, all electronic spreadsheets were checked for errors and the intervention measures implemented in order to eliminate or mitigate the hazards. Additionally, criteria about the development of electronic spreadsheets have been implemented that allow their uniformity and detailed verification. A comparison was made between electronic spreadsheets before and after the implementation of the criteria and it was concluded that some were never fulfilled and others were irregularly met. The implementation of these criteria resulted in an improvement of the electronic spreadsheets.

To conclude, 15 electronic spreadsheets were validated, however, is it not possible to state that they are dully validated since the tests related to the measures not implemented were not carried out.

Keywords: electronic spreadsheets validation, *Good Automated Manufacturing Practice 5*, computerized systems, electronic records, Good Manufacturing Practices, criteria for the development of electronic spreadsheets

Índice

1. Introdução.....	1
1.1 Enquadramento e Motivação.....	1
1.2 Laboratórios Vitória, S.A.	1
2. As Folhas de Cálculo Eletrónicas	3
2.1 Introdução às Folhas de Cálculo Eletrónicas.....	3
2.1.1 As Origens das Folhas de Cálculo	3
2.1.2 Características das Folhas de Cálculo Eletrónicas.....	4
2.2 As Folhas de Cálculo Eletrónicas e a Indústria Farmacêutica.....	6
2.2.1 Finalidades e Aplicações das Folhas de Cálculo Eletrónicas na Indústria Farmacêutica.....	6
2.2.2 Tipos de Folhas de Cálculo Eletrónicas	8
2.3 Boas Práticas de Fabrico, Entidades Reguladoras da Indústria Farmacêutica e as Folhas de Cálculo Eletrónicas.....	8
2.3.1 As Boas Práticas de Fabrico	8
2.3.2 As Entidade Reguladoras da Indústria Farmacêutica e as BPF	9
2.3.3 Entidades Reguladoras da Indústria Farmacêutica e o que Estipulam para os Sistemas Computadorizados	12
2.3.4 Entidades Reguladoras da Indústria Farmacêutica e o que Estipulam para os Registos Eletrónicos.....	15
2.3.5 Principais Não Conformidades com as Regulamentações Detetadas nas Inspeções	17
2.3.6 Vantagens da Utilização das Folhas de Cálculo Eletrónicas	19
2.3.7 Desvantagens da Utilização das Folhas de Cálculo Eletrónicas	20
2.4 A Validação das Folhas de Cálculo Eletrónicas.....	21
2.4.1 O Ciclo de Vida de um Sistema Computadorizado	23
2.4.2 O Modelo - V.....	26
2.4.3 Sistema de Categorização de Softwares do ISPE e o Modelo - V	27
2.4.4 As Folhas de Cálculo Eletrónicas e o Sistema de Categorização do ISPE	33
2.4.5 Gestão do Risco na Qualidade	34
2.4.6 Selecção da Abordagem Da Validação	38
2.4.7 Fase de Projeto Aplicada Às Folhas de Cálculo Eletrónicas	39
3. Metodologia.....	55
3.1 As Folhas de Cálculo Eletrónicas dos Produtos Acabados e de Estabilidade dos Laboratórios Vitória, S.A.....	55
3.2 Critérios Gerais Para o Desenvolvimento das Folhas de Cálculo Eletrónicas	58

3.3 Método de Validação das Folhas de Cálculo Eletrónicas	59
3.3.1 Categorização das Folhas de Cálculo Eletrónicas	59
3.3.2 Análise do Risco.....	60
3.3.3 Selecção da Abordagem da Validação.....	65
4. Apresentação e Discussão dos Resultados Obtidos	67
4.1 A Frequência das Categorias das Folhas de Cálculo Eletrónicas.....	67
4.2 Análise do Risco	67
4.2.1 Análise do Risco na Ótica do Desenvolvimento das Folhas de Cálculo Eletrónicas	69
4.2.2 Análise do Risco na Ótica da Utilização das Folhas de Cálculo Eletrónicas	77
4.3 Comparação Entre as Folhas de Cálculo Eletrónicas Antes e Depois da Implementação dos Critérios Para o Desenvolvimento de Folhas de Cálculo Eletrónicas	106
4.4 A Validação das Folhas de Cálculo Eletrónicas.....	174
5. Conclusões e Propostas de Trabalho Futuro.....	177
Referências Bibliográficas	181
Anexo A	191
Anexo B.....	203
Anexo C.....	205
Anexo D	207

Índice de Figuras

Figura 2.1: Modelo – V das 5 etapas do ciclo de vida de um sistema computadorizado [26].	27
Figura 2.2: Modelo – V da categoria 3 [26].	30
Figura 2.3: Modelo – V da categoria 4 [26].	32
Figura 2.4: Modelo – V da categoria 5 [26].	33
Figura 2.5: Decisão da realização das etapas da GRQ da GAMP 5 [26].	36
Figura 4.1: Número de perigos totais e referentes à utilização e desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas por cada NR.	89
Figura 4.2: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa do incumprimento do critério 6.	108
Figura 4.3: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 6.	109
Figura 4.4: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa do incumprimento do critério 6.	110
Figura 4.5: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 6.	110
Figura 4.6: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa do incumprimento do critério 6.	111
Figura 4.7: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 6.	112
Figura 4.8: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa do incumprimento do critério 6.	112
Figura 4.9: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 6.	113
Figura 4.10: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa do incumprimento dos critérios 7 e 23.	114
Figura 4.11: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir os critérios 7 e 23.	114
Figura 4.12: Folha de cálculo eletrónica exemplifica de uma má organização da informação.	116
Figura 4.13: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa em que ocorreu a organização da informação.	117
Figura 4.14: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa do incumprimento dos critérios 15.2 e 88.	119
Figura 4.15: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir os critérios 15.2 e 88.	119
Figura 4.16: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa do incumprimento do critério 18.	121
Figura 4.17: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 18.	121
Figura 4.18: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa do incumprimento do critério 21.	123

Figura 4.19: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 21.	124
Figura 4.20: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa do incumprimento do critério 22.....	125
Figura 4.21: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 22.	125
Figura 4.22: Funcionalidade da verificação de erros do Microsoft Excel ativada.	127
Figura 4.23: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa do incumprimento do critério 29.2.....	128
Figura 4.24: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 29.2.	129
Figura 4.25: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa da incorreta utilização da formatação condicional.	130
Figura 4.26: Folha de cálculo eletrónica alterada quanto à utilização incorreta da formatação condicional.	131
Figura 4.27: Mensagem de abertura de um ficheiro do <i>Microsoft Excel</i> protegido pelo modo de leitura implementado.	132
Figura 4.28: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa do incumprimento do critério 30.2.....	132
Figura 4.29: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 30.2.	132
Figura 4.30: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa do incumprimento do critério 30.4.1.	134
Figura 4.31: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 30.4.1.	134
Figura 4.32: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa do incumprimento do critério 30.4.2.	135
Figura 4.33: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 30.4.2.	136
Figura 4.34: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa do incumprimento do critério 33.....	137
Figura 4.35: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 33.	138
Figura 4.36: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa do modo de disposição alternado das células assumptivas e não assumptivas.	139
Figura 4.37: Folha de cálculo exemplificativa da alteração do modo de disposição alternado das células assumptivas e não assumptivas.	140
Figura 4.38: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa do incumprimento do critério 36.....	141
Figura 4.39: Folha de cálculo eletrónica desenvolvida de modo a cumprir o critério 36.	142
Figura 4.40: Folha de cálculo eletrónica desenvolvida de modo a cumprir o critério 36.	143
Figura 4.41: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa do incumprimento do critério 38.....	144

Figura 4.42: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 38.	145
Figura 4.43: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa do incumprimento do critério 39.....	146
Figura 4.44: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 39.	146
Figura 4.45: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa do incumprimento do critério 39.....	147
Figura 4.46: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 39.	147
Figura 4.47: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa do cumprimento do critério 40.....	148
Figura 4.48: Folhas de cálculo eletrônica exemplificativa do cumprimento dos critérios 43, 44 e 45.	149
Figura 4.49: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa do incumprimento do critério 48.....	150
Figura 4.50: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa do incumprimento do critério 48.....	150
Figura 4.51: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa do incumprimento do critério 48.....	151
Figura 4.52: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa do incumprimento do critério 48.....	151
Figura 4.53: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 48.	152
Figura 4.54: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa do incumprimento do critério 50.....	153
Figura 4.55: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 50.	153
Figura 4.56: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa do incumprimento do critério 57.....	155
Figura 4.57: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 57.	156
Figura 4.58: Folha de cálculo eletrônica exemplifica do incorreto desenvolvimento de funções lógicas.	157
Figura 4.59: Folha de cálculo exemplificativa do incorreto desenvolvimento de funções lógicas, devolvendo, no entanto, resultados.	157
Figura 4.60: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa da alteração efetuada às funções lógicas incorretas.	158
Figura 4.61: Folha de cálculo exemplificativa da utilização desnecessária de funções lógicas.	159
Figura 4.62: Folha de cálculo exemplificativa da alteração realizada à utilização desnecessária de funções lógicas.	159
Figura 4.63: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa do incumprimento do critério 60.....	160
Figura 4.64: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 60.	161

Figura 4.65: Designações atribuídas às folhas de cálculo eletrónicas antigas de vários produtos.	162
Figura 4.66: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa do incumprimento do critério 68.....	164
Figura 4.67: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 68.	164
Figura 4.68: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa da alteração do título do gráfico nela contido.	166
Figura 4.69: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa do incumprimento do critério 78.....	167
Figura 4.70: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 78.	168
Figura 4.71: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa que utiliza a função “AGORA” para apresentar a data e horas.....	170
Figura 4.72: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa que contém a data e hora atualizadas no seu cabeçalho.	170
Figura 4.73: Texto inserido na área das observações de algumas folhas de cálculo eletrónicas.	173

Índice de Tabelas

Tabela 2.1: Categorização das folhas de cálculo eletrónicas [26, 79].	34
Tabela 2.2: Documentos da Etapa da Especificação a serem elaborados consoante o impacto e a complexidade [26, 82].	39
Tabela 3.1: Níveis de Probabilidade.	60
Tabela 3.2: Níveis de Severidade.	62
Tabela 3.3: Obtenção dos Níveis de Risco a partir do NP e NS.	64
Tabela 3.4: Níveis de Risco e de Intervenção.	65
Tabela 3.5: Abordagem para a validação das folhas de cálculo eletrónicas do LCQ dos Laboratórios Vitória, S.A.	66
Tabela 4.1: Número de folhas de cálculo eletrónicas dos produtos acabados e de estabilidade visualizadas por categoria e por tipo de produto e número de ficheiros visualizados por tipo de produto.	67
Tabela 4.2: Análise do risco na ótica do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas.	69
Tabela 4.3: Análise do risco na ótica do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas.	77

Lista de Abreviaturas e Siglas

AEM	Agência Europeia dos Medicamentos
BPF	Boas Práticas de Fabrico
CFR	Código de Regulamentações Federais (do inglês, <i>Code Of Federal Regulations</i>)
EC	Especificação da Configuração
ED	Especificação do <i>Design</i>
EDS	Especificação do <i>Design</i> do <i>Software</i>
EF	Especificação da Funcionalidade
EM	Especificação do Módulo
ERU	Especificação dos Requisitos do Utilizador
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FMEA	Análise de Modo, Efeitos e Criticidade das Falhas (do inglês, <i>Failure Mode, Effects and Criticality Analysis</i>)
GAMP	Boas Práticas de Manufaturação Automatizada (do inglês, <i>Good Automated Manufacturing Practice</i>)
GRQ	Gestão do Risco na Qualidade
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (do termo inglês, <i>High Performance Liquid Chromatography</i>)
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
ISPE	<i>International Society for Pharmaceutical Engineering</i>
LCQ	Laboratório do Controlo da Qualidade
MRR	Matriz da Rastreabilidade dos Requisitos
NI	Nível de Intervenção
NP	Nível de Probabilidade
NR	Nível de Risco
NS	Nível de Severidade
OMS	Organização Mundial da Saúde

PIC/S	<i>Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme</i>
PV	Plano de Validação
RV	Relatório de Validação
QD	Qualificação de Desempenho
QI	Qualificação de Instalação
QO	Qualificação Operacional
UE	União Europeia
VBA	<i>Visual Basic For Applications</i>

1. Introdução

1.1 Enquadramento e Motivação

O recurso às folhas de cálculo eletrónicas para efeitos de processamento e registo de informação é muito usual na indústria farmacêutica visto serem práticas e simples de utilizar. Apesar destas vantagens, as folhas de cálculo eletrónicas, tal como qualquer sistema computadorizado, são propensas a riscos e a erros, principalmente, durante o desenvolvimento das mesmas, podendo originar consequências pejorativas se não forem detetados. Sendo equiparadas ao tipo de sistemas mencionado, é importante que cumpram as Boas Práticas de Fabrico (BPF) aplicadas aos mesmos, e, nomeadamente, serem validadas. Além disso, se armazenadas eletronicamente, são consideradas registos eletrónicos, devendo cumprir igualmente com todas as BPF para os mesmos.

De referir ainda que, de modo a minimizar a ocorrência de erros durante o desenvolvimento e a que as folhas de cálculo eletrónicas sejam facilmente interpretadas e corretamente manipuladas pelos seus utilizadores, existem critérios que podem ser implementados aquando do desenvolvimento.

Nesta dissertação de mestrado pretende-se propor critérios que devem ser seguidos aquando da elaboração de folhas de cálculo eletrónicas e aplicá-los às folhas já existentes para os produtos acabados e de estabilidade usadas no Controlo da Qualidade dos Laboratórios Vitória, S.A. Além disso, depois de implementados, pretende-se validar as mesmas de acordo com um método adequado para tal de modo a cumprirem com as BPF inseridas nos dois âmbitos mencionados, contribuindo assim para a garantia da fiabilidade da utilização das mesmas.

1.2 Laboratórios Vitória, S.A.

Os Laboratórios Vitória, S.A. são uma empresa farmacêutica portuguesa inserida no grupo FAES FARMA [1].

As suas origens remontam a 1941, ano em que foi edificado o primeiro laboratório com o objetivo de atenuar as carências identificadas no mercado nacional durante a Segunda Guerra Mundial [2]. Foi, no entanto, em 1943 que os Laboratórios Vitória, S.A. iniciaram a sua atividade que lhes conferiu uma posição de destaque devido à preparação de arsenicais trivalentes e pentavalentes que rapidamente se categorizaram e se tornaram substitutos dos similares franceses e alemães [2]. Nos anos que se seguiram foram lançados outros produtos para o mercado que se expandiram rapidamente, nomeadamente, o Venosmil [2].

O desenvolvimento da empresa tem sido marcado pela aposta em acordos de licenciamento de produtos com algumas das maiores multinacionais do setor químico-farmacêutico e pela diversificada gama de produtos comercializados, o que permitiu alcançar notoriedade junto da classe profissional médica, sendo reconhecidos pelos seus valores de qualidade e confiança, ocupando um lugar de destaque no setor farmacêutico nacional [2].

Atualmente, os Laboratórios Vitória, S.A. valorizam a inovação, qualidade e garantia de eficácia, sendo por isso uma empresa moderna com elevados padrões de rigor e qualidade [2].

A sua atividade está centrada na investigação, fabrico e comercialização [1]. No que diz respeito ao fabrico, as tecnologias de vanguarda são especializadas na produção de formas farmacêuticas sólidas, líquidas e semissólidas, nomeadamente [3]:

- Comprimidos e cápsulas;
- Soluções orais (em frascos e ampolas);
- Soluções injetáveis de pequeno volume;
- Supositórios e óvulos;
- Pomadas, géis e cremes.

A empresa comercializa produtos, quer para o mercado nacional, quer para a FAES FARMA que, por sua vez, exporta para mercados externos.

A indústria farmacêutica é caracterizada por ter elevados padrões de rigor durante todo o desenvolvimento, fabrico e controlo dos produtos comercializados de modo a garantir que os mesmos cumprem todos os requisitos estipulados que garantem a sua qualidade. Com efeito, os Laboratórios Vitória, S.A. seguem as regulamentações estabelecidas pelas BPF.

2. As Folhas de Cálculo Eletrónicas

2.1 Introdução às Folhas de Cálculo Eletrónicas

2.1.1 As Origens das Folhas de Cálculo

Durante centenas de anos, principalmente no setor económico, foi muito frequente o recurso a folhas de cálculo, definidas como sendo folhas de papel de grande dimensão que incluem colunas e linhas de modo a permitir a organização e registo de informação [4]. A informação era posteriormente analisada de modo a serem tomadas decisões com base na mesma [4].

O uso das folhas de cálculo era, no entanto, um processo moroso e pouco eficiente visto que qualquer erro detetado ou qualquer alteração aos valores dos parâmetros considerados nos cálculos teriam de ser apagados, recalculados e novamente registados de forma manual [5]. Como consequência, houve a necessidade de encontrar uma alternativa que automatizasse e ultrapasse todas as desvantagens associadas às folhas de cálculo existentes. Foi então que surgiram as folhas de cálculo eletrónicas.

A evolução das folhas de cálculo eletrónicas começou com o estudante da *Harvard Business School*, Daniel Bricklin, que em 1978, com a colaboração do cofundador Bob Frankston, criaram a primeira folha de cálculo eletrónica, levando à criação do programa *VisiCalc*, que vendeu mais de um milhão de cópias [6]. No entanto, apesar de ter tido muito sucesso, a sua funcionalidade era limitada [6].

Em 1983, a *International Business Machines* criou o programa *Lotus 1-2-3* que assumiu a liderança no mercado das folhas de cálculo eletrónicas, visto que, quando comparado com o *VisiCalc*, tinha novas funcionalidades como a produção de gráficos, atribuição de nomes às células, seleção de um conjunto de células, funcionalidade de base de dados e ainda macros, uma funcionalidade que proporciona uma maior facilidade de uso por permitir a gravação de tarefas que o utilizador realizasse múltiplas vezes [6]. Além disso, o programa tinha a capacidade de fazer cálculos complexos o que favoreceu o seu sucesso junto dos utilizadores [6].

A *Lotus 1-2-3* foi, no entanto, destronada com o aparecimento da aplicação *Microsoft Excel* criado pela *Microsoft Corporation* em 1985 [6]. As folhas de cálculo desta empresa foram as primeiras a usar uma interface gráfica destinada à maior facilidade de uso das mesmas por parte dos utilizadores, com a capacidade de não só, se poder selecionar diretamente o que se pretende (por exemplo, referenciar células diretamente em fórmulas) recorrendo para tal a um dispositivo, como por exemplo, um rato, como também, disponibilizar menus que apresentam variadas opções ao utilizador quando se seleciona um dado item com o rato, isto é, os denominados *drop down menus* [6]. Só mais tarde,

quando o *Microsoft Excel* já estava consolidado no mercado é que a Lotus 1-2-3 disponibilizou uma versão com uma interface gráfica que não obteve sucesso [7].

Atualmente, o *Microsoft Excel* continua a liderar o mercado tendo vindo a melhorar cada vez mais a aplicação através da implementação da linguagem de programação *Visual Basic* que a *Microsoft Corporation* criou, que para o caso do *Microsoft Excel* se designa como *Visual Basic For Applications* (VBA) [6].

2.1.2 Características das Folhas de Cálculo Eletrónicas

Uma folha de cálculo eletrónica pode ser definida como sendo uma aplicação que permite apresentar a informação em células organizadas sob a forma de grelha a duas dimensões (com linhas e colunas), à semelhança das tradicionais [5, 8, 9]. A informação contida nas mesmas pode ser registada, organizada, manipulada, filtrada e armazenada [10].

As folhas de cálculo podem ser classificadas quanto à sua complexidade como sendo simples, isto é, não possuem muita informação a ser analisada e/ou possuem cálculos relativamente simples, ou complexos, quando o contrário do que foi referido se sucede, incluindo-se, por exemplo, para o caso da aplicação *Microsoft Excel*, o recurso à linguagem de programação VBA e/ou macros [11].

As células das folhas de cálculo eletrónicas podem ser classificadas quanto ao conteúdo que contém, isto é [12]:

- **Constantes:** células que não contêm qualquer expressão matemática ou lógica (por exemplo, o valor 500 ou a palavra “lote”);
- **Expressões (Matemáticas ou Lógicas):** células que contêm exclusivamente expressões matemáticas ou lógicas, sem qualquer valor numérico explicitamente colocado. Um exemplo é a expressão matemática “=A1 * B2”, onde “A1” e “B2” representam células;
- **Misto:** células que contêm quer expressões, quer constantes. Um exemplo é a expressão “= 500 * A1”.

As células podem ainda ser classificadas quanto ao seu objetivo, isto é:

- **Células Assumptivas:** são células que contêm constantes exclusivamente numéricas e que são variáveis independentes, isto é, são intencionalmente manipuladas de modo a afetar os resultados que dependem das mesmas [12, 13]. Todas as células assumptivas são sempre do tipo constante, mas, nem todas as células do tipo constante são assunções (caso das células que contêm texto) [12];
- **Células Não-Assumptivas:** são células que ou contêm variáveis dependentes cujo conteúdo se enquadra na categoria “Expressões” ou “Misto”, ou, que contêm apenas texto [12, 13].

Das mais variadas aplicações existentes no mercado para as folhas de cálculo eletrónicas, as do *Microsoft Excel* são as mais utilizadas [8].

Um único ficheiro do *Microsoft Excel* pode conter múltiplas folhas de cálculo eletrónicas diferentes, sendo que o conjunto de todas elas normalmente é denominado como “livro” [14].

As folhas de cálculo eletrónicas desta aplicação permitem que uma dada célula esteja referenciada noutras células que ou estão localizadas na mesma folha de cálculo eletrónica, ou noutras folhas de cálculo pertencentes ao mesmo livro ou até em outros livros (implicando o envolvimento de outros ficheiros) [9, 10].

O *Microsoft Excel* disponibiliza funções padrão (pré-construídas) usadas para simplificar determinados cálculos como é o caso da função “SOMA”, “MÉDIA”, “SE”, entre outras [10]. Além disso, como já foi mencionado, permite através do recurso à linguagem de programação VBA que os utilizadores construam as suas próprias funções personalizadas.

O *Microsoft Excel* disponibiliza ainda ferramentas bastante úteis que permitem tratar e apresentar a informação de inúmeras formas possíveis, tais como:

- Tabelas do *Excel* e *pivôt*;
- Gráficos;
- Ferramenta da formatação condicional;
- Ferramenta da validação de dados;
- Macros;
- Ferramenta que verifica e alerta para a existência de erros [15].

No caso das folhas de cálculo eletrónicas do *Microsoft Excel*, este possui funcionalidades, que podem ser ativadas ou não em conjunto com a utilização de uma palavra-passe, e que permitem proteger:

- O livro, impedindo que sejam inseridas, eliminadas, ocultadas, copiadas ou modificadas folhas de cálculo eletrónicas [16];
- As folhas de cálculo eletrónicas, impedido que, entre as demais opções fornecidas, sejam inseridas, eliminadas ou formatadas linhas ou colunas de células [17];
- O conteúdo inserido nas folhas de cálculo eletrónicas (informação numérica ou textual, fórmulas, funções lógicas, macros e linguagem de programação VBA), impedindo que o mesmo seja eliminado ou modificado [17].

O *Microsoft Excel* possui ainda outra funcionalidade que permite rastrear o que foi alterado, quando e por que dispositivo, no entanto, a mesma funciona adequadamente apenas quando as folhas de cálculo eletrónicas não têm implementadas as medidas de segurança anteriormente referidas, pois, caso contrário, sempre que, por exemplo, se pretender fazer alguma alteração numa dada célula que contém uma fórmula/função lógica que se encontra protegida terá de se desativar essa proteção, desativando também a funcionalidade da rastreabilidade [18].

O *Microsoft Excel* disponibiliza também a utilização de assinaturas eletrónicas nas folhas de cálculo eletrónicas. No caso do *Microsoft Excel 2007*, a mesma é inserida diretamente na folha de cálculo eletrónica pelo utilizador, podendo igualmente ser inserida pelo mesmo uma imagem com a sua assinatura manual [19]. Já as versões mais recentes da aplicação implicam que para a utilização das mesmas, o utilizador terá de recorrer a serviços externos à aplicação [20].

Por fim, o *Microsoft Excel* permite partilhar um dado livro por múltiplos utilizadores que assim o podem modificar, quer o mesmo seja colocado numa rede local ou na internet [21, 22].

2.2 As Folhas de Cálculo Eletrónicas e a Indústria Farmacêutica

2.2.1 Finalidades e Aplicações das Folhas de Cálculo Eletrónicas na Indústria Farmacêutica

Desde o seu aparecimento até à atualidade, que as folhas de cálculo eletrónicas, especialmente as da aplicação do *Microsoft Excel*, têm sido amplamente utilizadas em todo o tipo de indústrias como alternativa ao cálculo manual ou através de uma calculadora [23]. A indústria farmacêutica não é exceção, sendo muito utilizadas em diferentes departamentos, nomeadamente, no departamento financeiro, da produção e do Controlo da Qualidade [24].

As folhas de cálculo eletrónicas podem ser usadas na indústria farmacêutica com três principais finalidades:

- **Registo de informação:** estas folhas de cálculo eletrónicas contém a informação disposta sob a forma de lista sendo que a mesma não está sujeita ao seu tratamento/manipulação e análise, servindo apenas para efeitos de documentação (Exp.: inventário de equipamentos, horários, entre outros) [8, 25];
- **Processar informação:** esta é a finalidade mais comum, sendo que a informação obtida, por exemplo, a partir de ensaios analíticos, é posteriormente tratada através do uso das

mais variadas funcionalidades da aplicação (cálculos, funções lógicas, linguagem de programação VBA, entre outros) para obter outros resultados que serão analisados [25];

- **Armazenamento de informação:** as folhas de cálculo eletrónicas que contêm informação registada e/ou processada podem ser armazenadas eletronicamente.

A informação que é obtida e que se destina ao último ponto referido anteriormente pode ser introduzida nas folhas de cálculo de duas formas distintas [8]:

- **Indiretamente:** a informação é gerada através de um sistema computadorizado (Exp.: equipamento, *software*), sendo posteriormente copiada a partir do mesmo para a folha de cálculo que vai a processar. Neste caso, a informação produzida encontra-se num sistema computadorizado ou em papel (caso tenha sido impressa ou registada manualmente em papel). Um exemplo ilustrativo é a informação ser exportada sob a forma de um ficheiro da aplicação do *Microsoft Excel*, sendo posteriormente copiada para a folha de cálculo eletrónica destinada ao seu processamento através da funcionalidade “copiar” e “colar”. Um outro exemplo é a introdução manual da informação na folha de cálculo eletrónica que a vai processar por parte do utilizador, quer ela esteja contida no sistema computadorizado que lhe deu origem e não seja possível exportá-la, ou, em papel. Neste caso, o utilizador deve sempre verificar se a informação foi transferida de forma completa e correta;
- **Diretamente:** a informação gerada, por exemplo, por um dado equipamento é introduzida diretamente na folha de cálculo eletrónica que a vai processar através de uma interface ou porta de comunicação, não ocorrendo a cópia da mesma.

Na indústria farmacêutica, as folhas de cálculo eletrónicas podem ter várias inúmeras aplicações, nomeadamente:

- Compilar e sumariar dados de ensaios analíticos [6];
- Automatizar cálculos que processam os resultados obtidos em ensaios analíticos ou da validação de um processo/método/equipamento [6];
- Automatizar cálculos que processam dados na área financeira;
- Rastrear e sumariar reclamações de produtos [6];
- Planeamento de tarefas [25].

2.2.2 Tipos de Folhas de Cálculo Eletrónicas

As folhas de cálculo eletrónicas podem ser de vários tipos, apresentados seguidamente.

Folhas de Cálculo Eletrónicas Não Armazenadas

Este tipo de folhas de cálculo têm a mesma função que uma calculadora, isto é, executa cálculos e pode ser ou não impressa, mas nunca guardada eletronicamente [26].

Folhas de Cálculo Armazenadas

Este tipo de folhas de cálculo tem como principal finalidade registar e manipular informação, mas, ao contrário das folhas de cálculo anteriormente mencionadas, estas são armazenadas eletronicamente [26].

Folhas de Cálculo Usadas Como Base de Dados

Este tipo de folhas de cálculo tem como objetivo gerir e guardar informação eletronicamente, tal como se tratasse de uma base de dados [26].

Folhas de Cálculo Usadas Como *Templates*

Um *template* é definido como uma folha de cálculo eletrónica que é construída e guardada de modo a servir como base para a produção de novas folhas de cálculo eletrónicas [27]. Essas folhas de cálculo eletrónicas irão possuir todas as funcionalidades, configurações, cálculos, modo de organização da informação, aparência, entre outras características que a folha de cálculo que as originou contém, havendo por isso uma geração e posterior manipulação padronizada da informação [26, 27].

A construção de uma folha de cálculo eletrónica padrão a partir da qual serão originadas outras iguais onde serão tratados os resultados obtidos num dado ensaio analítico de um dado produto pertencente a um dado lote num Laboratório do Controlo da Qualidade (LCQ) é um exemplo deste tipo de folhas de cálculo eletrónicas [26].

2.3 Boas Práticas de Fabrico, Entidades Reguladoras da Indústria Farmacêutica e as Folhas de Cálculo Eletrónicas

2.3.1 As Boas Práticas de Fabrico

A indústria farmacêutica é bastante regulamentada nos mais variados aspetos do seu funcionamento, e as folhas de cálculo eletrónicas não são exceção. As folhas de cálculos eletrónicas têm de cumprir com certos requisitos estipulados por entidades reguladoras desta indústria de modo

a assegurar o seu uso correto. Esses critérios são estabelecidos nas diretrizes das BPF definidas por essas entidades, sendo que para o caso das folhas de cálculo eletrónicas, aplicam-se as que estão relacionadas com os sistemas computadorizados ou com os registos eletrónicos pois as mesmas enquadram-se em ambas as categorias devido ao facto de se desenvolverem fórmulas, funções lógicas e até de se programar, usando e obtendo-se informação que pode, ou não, ficar armazenada eletronicamente.

As BPF são um sistema que têm como objetivo garantir que os produtos farmacêuticos são consistentemente produzidos e controlados de acordo com os padrões da qualidade estabelecidos, minimizando-se desta forma os riscos inerentes à produção dos mesmos que não possam ser eliminados aquando da análise do produto final [28, 29]. De um modo geral, pretende garantir a eficácia, qualidade e segurança dos fármacos manufacturados aquando da sua comercialização [30, 31]. As BPF englobam todos os aspetos relacionados com a manufatura dos fármacos, isto é, as matérias-primas utilizadas, verificação dos equipamentos, qualificação do pessoal, higienização, tratamento de reclamações, validação de processos, entre demais aspetos [29, 30, 32].

Visto que a maioria dos critérios estabelecidos nas BPF são gerais e não limitadores, cada fabricante tem flexibilidade na adoção e implementação dos critérios que mais se adequam à sua situação [30].

2.3.2 As Entidade Reguladoras da Indústria Farmacêutica e as BPF

As folhas de cálculo eletrónicas devem cumprir as diretrizes as BPF estipuladas por entidades reguladoras da indústria farmacêutica, nomeadamente, as relativas aos sistemas computadorizados e aos registos eletrónicos. Existem sete principais entidades reguladoras, de seguida apresentadas em maior detalhe.

União Europeia e Agência Europeia de Medicamentos

A União Europeia (UE) tem estabelecidas BPF para a indústria farmacêutica que todos os países membro devem cumprir. Toda a legislação da UE aplicada ao setor farmacêutico (quer na vertente humana, quer na veterinária) está compreendida na *EudraLex* [33]. As regulamentações estão dispostas em volumes, sendo que de todos o mais relevante no contexto desta dissertação é o Volume 4 visto que aborda as diretrizes relativas às BPF que incluem os aspetos relacionados com os sistemas computadorizados e com os registos eletrónicos (Anexo 11 - “*Sistemas Computadorizados*” e Capítulo 4 - “*Documentação*” deste volume, respetivamente).

Além da UE, é ainda importante mencionar o papel da Agência Europeia de Medicamentos (AEM). A AEM é uma organização descentralizada da UE, responsável por proteger e promover a saúde

animal e humana através da avaliação científica, supervisão e o controlo da segurança de medicamentos em vinte e oito estados membros da mesma e também no Espaço Económico Europeu, assegurando desta forma uma elevada segurança, eficácia e qualidade de todos os fármacos comercializados [34, 35]. A AEM é ainda responsável por assegurar que as BPF são interpretadas de forma única, tendo para isso providenciado informação adicional acerca das mesmas através do fornecimento de respostas a questões frequentemente colocadas, na sua página eletrónica [28, 36].

Organização Mundial da Saúde

A Organização Mundial da Saúde (OMS) é uma agência especializada das Nações Unidas responsável pela direção e coordenação, quer dos assuntos internacionais no âmbito da saúde, quer da saúde pública, tendo como principal objetivo garantir a maior qualidade de saúde possível para todos [37, 38].

Esta entidade providência, através das duas publicações, informação acerca da saúde humana [37]. As descobertas de grupos internacionais de especialistas acerca da saúde média e pública está disponível através de relatórios técnicos, designados pela organização como *Technical Report Series* [39]. Estes, incluem os relatórios das reuniões anuais do Comité Especialista em Especificações para Preparações Farmacêuticas da OMS, onde são avaliadas as diretrizes relacionadas com a garantia da qualidade dos medicamentos propostas por várias organizações e especialistas farmacêuticos que, por sua vez, podem ser posteriormente aprovadas e consequentemente adotadas a nível internacional e incluídas nos *Technical Report Series* da OMS [39].

O relatório técnico da OMS que aborda as diretrizes das BPF aplicadas à temática dos sistemas computadorizados é o 937, nomeadamente o Anexo 4, Apêndice 5 - “*Validação de Sistemas Computadorizados*”. Já no que diz respeito aos registos eletrónicos, são os relatórios técnicos 937 (Anexo 5 - “*Boas Práticas de Distribuição de Produtos Farmacêuticos*”), 986 (Anexo 2 - “*BPF Para Produtos Farmacêuticos - Princípios Principais*”) e 996 (Anexo 5 - “*Guia Para Boas Práticas de Gestão de Dados e Registos*”) que as contêm.

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

O *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) é um projeto que conta com a colaboração de autoridades regulamentadoras da Europa, Estados Unidos da América (EUA) e Japão e também com a indústria farmacêutica de modo a serem debatidos aspetos científicos e técnicos sobre o registo de medicamentos [40, 41]. Segundo esta entidade, a sua principal missão é alcançar a concordância global de modo a garantir que os fármacos produzidos são seguros, eficazes e de qualidade e que são desenvolvidos e registados de maneira

correta, através do desenvolvimento e posterior implementação de diretrizes resultantes do consenso científico entre especialistas da indústria e regulatórios [40].

Relativamente às diretrizes das BPF que se aplicam aos sistemas computadorizados e aos registos eletrónicos, esta entidade publicou a diretriz Q7 - “BPF Para Ingredientes Farmacêuticos Ativos”, onde os mesmos são abordados nos capítulos 5 e 6, respetivamente.

Food and Drug Administration

A *Food and Drug Administration* (FDA) é uma agência do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA que tem como principal objetivo proteger a saúde pública através da garantia da segurança e eficácia dos fármacos (destinados quer ao uso humano, quer veterinário), produtos biológicos, dispositivos médicos, alimentos, cosméticos e produtos que emitem radiação [42, 43]. Esta entidade, através das suas publicações, providência ao público informação acerca da saúde, nomeadamente, diretrizes [43].

Os sistemas computadorizados são mencionados no Código de Regulamentações Federais (*Code Of Federal Regulations*, CFR) Título 21 Parte 820 - “Regulamentações do Sistema de Qualidade” (21 CFR Parte 820) e também no documento “Princípios Gerais da Validação de Softwares - Guia Final Para a Indústria e Funcionários da FDA”, desenvolvido e publicado com o intuito de auxiliar a compreensão do 21 CFR 820 [44]. Por sua vez, os registos eletrónicos são abordados no Código de Regulamentações Federais Título 21 Parte 11 - “Registos Eletrónicos; Assinaturas Eletrónicas” (21 CFR Parte 11).

Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme

A *Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S) é um acordo cooperativo informal entre autoridades regulamentares das BPF de produtos para uso humano e veterinário e em não existe obrigação legal de aceitação de relatórios e certificados das BPF por parte das autoridades membro [45, 46]. Segundo esta entidade, a sua missão é liderar o desenvolvimento, implementação e manutenção quer das BPF padrão harmonizadas, quer do sistema de qualidade das inspeções dos produtos medicinais [46].

Relativamente aos sistemas computadorizados e aos registos eletrónicos, a PIC/S publicou o documento “Guia Para BPF Para Medicamentos” está dividido em duas partes: a primeira parte contém, no Capítulo 4, informação acerca dos registos eletrónicos, que, por sua vez, corresponde exatamente ao Capítulo 4 da UE pois, atualmente, ambas as entidades desenvolvem as diretrizes em conjunto, sendo por isso iguais; a segunda parte contém informação sobre ambos os aspetos mencionados nos Capítulos 5 e 6, que, por sua vez, correspondem aos mesmos capítulos da diretriz Q7 da ICH, pois, a PIC/S adotou-a [47, 48]. Há ainda que referir que o Anexo 11 deste documento

corresponde ao Anexo 11 publicado pela UE. Deste modo, ao se analisar as diretrizes da UE ou da ICH, está-se a analisar igualmente as da PIC/S.

International Society for Pharmaceutical Engineering

A *International Society for Pharmaceutical Engineering* (ISPE) é a maior associação sem fins lucrativos do mundo e dirige o progresso científico, técnico e regulamentar durante todo o ciclo de vida farmacêutico com o objetivo de alcançar a melhoria contínua e a transformação da indústria farmacêutica de modo a garantir a disponibilidade de medicamentos com qualidade em todo o mundo [49]. Os seus membros são profissionais da indústria farmacêutica que criam BPF economicamente viáveis e de elevada qualidade [49].

Em 1994, a ISPE fez uma parceria com a Boas Práticas de Manufatura Automatizada (*Good Automated Manufacturing Practice*, GAMP), um atual subcomité da primeira, e publicaram as primeiras diretrizes GAMP direcionadas aos fabricantes, utilizadores e fornecedores de sistemas automatizados na indústria farmacêutica, quer aos fornecedores dos mesmos, com o intuito de estabelecer boas práticas que permitam cumprir com os requisitos regulamentares [50, 51].

A publicação mais conhecida da ISPE é o guia “*Guia de Boas Práticas de Manufatura Automatizada Para a Validação de Sistemas Automatizados na Manufatura Farmacêutica*”, cuja versão atual é a cinco, mais conhecida como GAMP 5 [52]. No âmbito desta dissertação, a publicação “*GAMP 5: Uma Abordagem Baseada no Risco Para Sistemas Computadorizados Integrantes das Boas Práticas*” é a mais relevante pois é sobre os sistemas computadorizados e, além disso, menciona as folhas de cálculo eletrónicas.

2.3.3 Entidades Reguladoras da Indústria Farmacêutica e o que Estipulam para os Sistemas Computadorizados

Como já foi mencionado, as entidades reguladoras da indústria farmacêutica mencionadas possuem BPF relacionadas com os sistemas computadorizados. É, portanto, importante referir como cada uma define alguns dos conceitos que são usados transversalmente acerca desta temática, bem como, a forma como cada uma estabelece:

- A existência da necessidade da validação dos sistemas computadorizados;
- A abordagem que a validação deve seguir;
- A importância da existência de documentação.

UE

O Anexo 11 aplica-se a todos os sistemas computadorizados que são usados como parte integrante de atividades reguladas pelas BPF, definindo-os como sendo um conjunto de elementos de *hardware* e *software* que combinados permitem alcançar certas funcionalidades [53].

A UE estabelece através deste documento que os sistemas computadorizados devem ser validados e que, quando são usados como substituição de uma operação manual, não devem diminuir a qualidade do produto, o controlo do processo ou a garantia da qualidade. Além disso, não devem aumentar o risco inerente ao processo que vão integrar [53].

No que diz respeito à abordagem que a validação deve seguir, o Anexo 11 estipula que a mesma deve basear-se numa análise do risco realizada ao sistema computadorizado, que deve estar presente em todo o ciclo de vida do mesmo [53].

A UE determina ainda que deve se existir documentação que deve incluir todas as etapas do ciclo de vida do sistema computadorizado [53].

OMS

Um “sistema computadorizado” é definido pela OMS como sendo o conjunto de *software*, *hardware*, dispositivos periféricos, redes, documentação e pessoal, que controla o desempenho de um ou mais processos automatizados e/ou funcionalidades [54].

De acordo com o relatório técnico 937 desta entidade, os sistemas computacionais devem ser validados de modo a assegurar um grau aceitável de evidência (através da documentação da mesma), confiança, exatidão, consistência, fiabilidade e de que estes estão de acordo com a utilidade pretendida para os mesmos [37]. A abordagem da qualificação deve ter em conta a complexidade do sistema em causa e deve validar as suas especificações estabelecidas em dois documentos que devem ser elaborados: Especificação do Sistema e Especificação da Funcionalidade [37].

Medidas de segurança que impossibilitem a alteração não autorizada de informação, a rastreabilidade das atividades associadas ao sistema, formação do pessoal e a existência de uma cópia de segurança e de documentação que defina os mais variados aspetos inerentes à utilização e manutenção adequada do sistema validado devem ser considerados [37]. A revalidação e procedimentos que permitam controlar as alterações a serem realizadas quando necessárias, são igualmente importantes [37].

A OMS aborda ainda a validação para o caso particular dos *softwares* afirmando que a mesma deve assegurar que estes terão um desempenho consistente dentro dos limites pré-definidos, devendo ser testados a funcionalidade do sistema, o pior cenário e a repetibilidade dos testes [37].

ICH

Na diretriz Q7 da ICH o conceito de “sistema computacional” é definido como sendo o conjunto de elementos de *hardware* e do *software* que são concebidos e combinados para desempenhar uma ou várias funcionalidades [55]. Por sua vez, um “sistema computadorizado” é designado por esta entidade como o processo ou operação que utiliza um sistema computacional [55].

As BPF da ICH, tal como as do Anexo 11, determinam que todos os sistemas computadorizados envolvidos em atividades que se regem pelas BPF devam ser validados e, que a escolha da respetiva abordagem deve ter em consideração a diversidade, complexidade e criticidade (impacto) do sistema [55].

Relativamente à documentação, a diretriz Q7 menciona que não só, devem existir procedimentos para a operação e manutenção dos sistemas computadorizados, como também que qualquer alteração a ser realizada deve seguir um procedimento para tal e que a mesma deve estar documentada de modo a demonstrar que o sistema mantém o estado de validação [55].

FDA

A FDA define “sistema computadorizado” como sendo todo o *software*, *hardware*, dispositivos periféricos e ainda todo o pessoal e documentação [56].

O 21 CFR Parte 820 estabelece que os fabricantes devem validar todos os computadores ou sistemas de processamento de informação automatizados usados como parte integrante da produção ou do Sistema de Gestão da Qualidade de um dado produto [57]. Além disso, refere ainda que todas as alterações feitas a qualquer *software* devem ser igualmente validadas e que todas as atividades inerentes à validação devem estar documentadas [57].

Já o documento “*Princípios Gerais da Validação de Softwares - Guia Final Para a Indústria e Funcionários da FDA*” aborda princípios de validação geralmente reconhecidos que podem ser aplicados a qualquer *software*, nomeadamente, a *softwares* de dispositivos médicos ou a *softwares* usados para planear, desenvolver ou fabricar os mesmos, em particular [58]:

- *Software* usado como componente, parte ou acessório de um dispositivo médico;
- *Software* em que ele próprio é considerado um dispositivo médico;
- *Software* usado na produção de um dispositivo;
- *Software* usado na implementação do sistema de qualidade do fabricante do dispositivo.

A FDA afirma neste documento que a abordagem escolhida para a validação de um dado *software* deve ter em consideração a complexidade e o risco associado à utilização do mesmo para a utilidade que é pretendida para este, isto é, quanto maior for o risco, maior o número de atividades inerentes à validação que terão de ser realizadas [58]. É também ainda explicitado que a

documentação decorrente da validação deve demonstrar que todos os planos e procedimentos foram executados de forma completa [58].

ISPE

A ISPE, na GAMP 5, define “sistema computadorizado” como sendo o conjunto dos componentes de *hardware*, *software*, de rede e das funcionalidades e documentação que lhe está associada [26]. A GAMP 5 aplica-se a todos os sistemas computadorizados usados em atividade reguladas pelas BPF, Boas Práticas Clínicas, de Laboratório e de Distribuição e pelas regulamentações dos dispositivos médicos [26].

De acordo com esta entidade, a validação dos sistemas computadorizados deve ser realizada de modo a garantir que estes cumprem com as regulamentações aplicáveis e que são apropriados para a utilidade pretendida para os mesmos de modo a que a saúde dos utilizadores dos fármacos, a integridade da informação e a qualidade dos fármacos não seja afetada negativamente [26].

A GAMP 5 adota uma abordagem para a validação baseada no ciclo de vida de um sistema computadorizado em que são definidas e realizadas atividades de uma forma sistemática, desde a sua conceção até à sua retirada de operação [26]. Além disso, o ciclo de vida deve incluir uma análise do risco de modo a determinar o rigor e a extensão das atividades de cada fase do ciclo de vida a serem realizadas, bem como, o grau de detalhe dos documentos que têm de ser elaborados, sendo igualmente importante considerar a complexidade e novidade do sistema para o efeito [26].

2.3.4 Entidades Reguladoras da Indústria Farmacêutica e o que Estipulam para os Registos Eletrónicos

A existência de documentação é essencial na indústria farmacêutica visto que é através desta que, independentemente da sua forma, são estabelecidos inúmeros aspetos que devem ser consultados e cumpridos por todos os envolvidos para que todas as atividades sejam realizadas e registadas de forma controlada, adequada, uniforme e reproduzível e, como tal, todos os documentos estão sujeitos a BPF de entidades reguladoras [59]. É então importante mencionar o que as mesmas estipulam para a documentação, em especial, para os registos eletrónicos.

UE

A UE, através do Capítulo 4, estipula que devem ser aplicados todos os controlos necessários à garantia da exatidão, integridade, disponibilidade e legibilidade de todo o tipo de documentos, e que, todos os sistemas complexos associados ao ato de documentação eletrónica devem estar bem documentados, ser validados e ter todos os controlos implementados [59].

O Anexo 11 da UE possui uma secção que aborda o armazenamento eletrónico de informação, onde é referido que a mesma deve ser verificada quanto à sua exatidão, legibilidade e acessibilidade, devendo estar protegida contra qualquer dano [53].

OMS

A OMS, através do relatório técnico 996, estabelece que toda a informação deve ser exata, completa, consistente, fidedigna e a sua integridade mantida, sendo que para que tal seja garantido, todos os documentos, quer no formato de papel, quer eletrónico, devem ser atribuíveis (a um sistema ou a uma pessoa que os gerou), legíveis, claros, consistentes, originais, fidedignos, e, estarem corretos, completos, disponíveis assim que for necessário aceder aos mesmos e a informação ser registada em simultâneo à sua geração [54]. Visto que a informação pode estar contida num sistema computadorizado, esta entidade afirma que os mesmos devem ser validados de modo a assegurar que a mesma mantém a sua integridade durante todo o ciclo de vida do sistema [54].

Relativamente aos relatórios técnicos 937 e 986, importa mencionar o primeiro pois é mais detalhado. Este, estipula que não só, os documentos devem ser frequentemente revistos e apenas utilizada a revisão em vigor, como também, que nenhum deve ser modificado sem a devida autorização e aprovação [60]. No caso dos documentos serem geridos eletronicamente, a informação neles contida deve ser apenas modificada por pessoas autorizadas a tal, restringindo-se para o efeito a acessibilidade através da implementação de palavras-passe [60]. Além disso, todas as ações efetuadas à mesma devem ser registadas e, portanto, rastreáveis, bem como, a proteção contra a sua perda deve estar assegurada através da existência de uma cópia de segurança que permite recuperá-la [60].

ICH

Através da diretriz Q7, a ICH estabelece que os documentos podem existir no formato de papel ou eletrónico como originais ou cópias, sendo que não só, deve estar implementado um procedimento que informe acerca dos aspetos relativos à retenção dos mesmos, como também, deve ser possível rever as suas versões anteriores [55].

No caso específico da informação ser guardada eletronicamente, esta entidade estipula que deve ser permitida a impressão da informação, e, caso sejam utilizadas assinaturas eletrónicas, estas devem ser seguras e autênticas [55].

FDA

O 21 CFR Parte 11 aplica-se a todos os registos eletrónicos, isto é, qualquer combinação de texto, gráficos, dados, áudio, ou qualquer outro tipo de representação da informação na forma digital,

que são criados, modificados, mantidos, arquivados, recuperados ou transmitidos por um sistema computacional [61]. Os mesmos são considerados, juntamente com todas as assinaturas eletrônicas ou que são escritas manualmente, mas, através de um meio eletrônico, equivalentes aos registos e assinaturas feitos em papel quando todos os critérios são devidamente cumpridos [61].

Segundo esta entidade, todas as atividades mencionadas anteriormente associadas aos registos eletrónicos podem ser executadas por sistemas computacionais abertos ou fechados e os mesmos devem ser validados [58, 62]. Um “sistema fechado” é definido pela FDA como sendo um sistema em que o acesso é controlado pelas pessoas responsáveis pelo conteúdo dos registos eletrónicos que o mesmo contém [62]. Já um “sistema aberto” é o oposto.

No que diz respeito aos registos eletrónicos pertencentes a sistemas fechados, o documento estabelece que se deve assegurar a autenticidade, integridade, confidencialidade e ainda o não-repúdio¹ da informação contida nos mesmos [60]. Para tal, o sistema deve ser validado com o objetivo de garantir a sua exatidão, fiabilidade, consistência no seu desempenho e que o mesmo é capaz de discernir entre registos eletrónicos modificados ou inválidos [58, 62].

Já relativamente aos sistemas abertos e aos registos eletrónicos que lhe estão associados, a FDA estipula que se deve assegurar a sua autenticidade, integridade e confidencialidade [62]. Assim, tal como os sistemas fechados, os sistemas abertos devem também ser validados, garantindo assim que os requisitos mencionados estão a ser cumpridos também para os mesmos [62].

2.3.5 Principais Não Conformidades com as Regulamentações Detetadas nas Inspeções

Algumas entidades reguladoras realizam inspeções a empresas da indústria farmacêutica de modo a verificar se as BPF estipuladas para os sistemas computadorizados e registos eletrónicos estão a ser cumpridas devidamente. Uma dessas entidades é a FDA que têm vindo a publicar as não conformidades que mais frequentemente são encontradas pela mesma relativamente a estes dois aspetos.

Não Conformidades dos Sistemas Computadorizados e Folhas de Cálculo Eletrónicas

Uma das não conformidades que é detetada com mais frequência pela FDA é a não validação dos *softwares* usados na produção ou no Sistema de Gestão da Qualidade para a utilidade estipulada para os mesmos e de acordo com um protocolo que tem de ser estabelecido, como é requerido pela

¹ **Não-repúdio:** impossibilidade da negação de algo, sendo um conceito que está relacionado com as assinaturas eletrónicas, em que com a sua utilização não deve ser possível negar, por parte de uma dada pessoa/entidade a quem foi atribuída, uma dada assinatura, a autenticidade da mesma quando contida num documento, ou, o envio do mesmo.

norma 21 CFR 820.70 (i) desta entidade [63, 64]. Nestes *softwares* incluem-se o *Microsoft Word*, *Acess* e *Excel* [63, 64]. Assim, foi verificado que as empresas aprovam e libertam produtos para o mercado com base em resultados gerados por folhas de cálculo eletrónicas sem que as mesmas tenham sido verificadas quanto à sua exatidão [63, 64].

Por outro lado, quando a validação é executada, foi identificado pela FDA que não existe um procedimento adequado para a validação das folhas de cálculo eletrónicas, fazendo-se uso de um reduzido número de conjuntos de valores a serem introduzidos para testar os cálculos das folhas de cálculos eletrónicas [64].

A não existência de documentação relativa à aplicação das folhas de cálculo eletrónicas (por exemplo, o *Microsoft Excel*) é também um aspeto que não é frequentemente cumprido e que a FDA menciona [64]. Neste âmbito, quando a validação é executada, existe falta de evidências (informação) que demonstrem que as folhas de cálculo eletrónicas usadas no Controlo da Qualidade e/ou Garantia da Qualidade estão validadas e que funcionam como é pretendido [63]. Além disso, foi verificado que existem falhas no estabelecimento e manutenção de procedimentos que permitam a implementação de ações corretivas e preventivas, como é requerido pela norma 21 CFR 820.100 a) e b) da FDA [63, 64]. No caso particular das folhas de cálculo eletrónicas, não se verificou a existência de documentação que estabeleça ou verifique as alterações realizadas ao programa das mesmas [63, 64].

Uma outra não conformidade referida pela FDA é a falta de medidas de restrição da acessibilidade e de segurança aplicadas a computadores ou sistemas relacionados de modo a assegurar que a informação só pode ser alterada, eliminada ou adicionada por pessoas autorizadas a tal [63, 64]. No caso das folhas de cálculo eletrónicas, foi verificado que devido à falta de medidas de segurança, os seus utilizadores podem aceder, e portanto, alterar e eliminar as fórmulas contidas nas células das mesmas, não havendo portanto a garantia de que as fórmulas estão corretas e válidas [63, 64]. Estas medidas de segurança não implementadas incluem a utilização de folhas de cálculo eletrónicas cujas células que contém fórmulas não estão bloqueadas e as folhas de cálculo desprotegidas [63, 64].

Por fim, a falta de rastreabilidade das ações realizadas nos *softwares*, impossibilitando a identificação do que foi inserido, modificado e/ou eliminado e da sua atribuição a uma dada pessoa num dado período do tempo, é igualmente uma não regularidade detetada [63].

Não Conformidades dos Registos Eletrónicos e Folhas de Cálculo Eletrónicas

Já do que diz respeito aos registos eletrónicos, as não conformidades que são frequentemente detetadas pela FDA são [65]:

- A não implementação ou insuficientes medidas de segurança ao sistema onde se encontram os registos eletrónicos, nomeadamente, a não utilização de palavras-passe individuais, podendo ocorrer a repudição da informação;
- A não implementação de medidas que permitam rastrear todos os aspetos inerentes aos registos eletrónicos, nomeadamente, que alterações foram feitas, quando e por quem;
- A perda ou o não armazenamento da informação eletrónica;
- A não revisão dos registos eletrónicos;
- A não correlação entre os registos eletrónicos e os respetivos documentos impressos;
- A não existência de procedimentos que definem as ações a serem cumpridas sobre os mais variados aspetos dos registos eletrónicos;
- A não existência de cópias de segurança dos registos eletrónicos que permitam restaurá-los caso os originais sejam danificados ou eliminados;
- A não existência de medidas de prevenção contra a danificação da informação durante o seu arquivamento;
- A não existência ou inadequada validação do sistema onde se encontram os registos eletrónicos.

De referir também que, para o caso particular das folhas de cálculo eletrónicas, a FDA verificou a existência da incapacidade de discernir versões de diferentes folhas de cálculo eletrónicas e também de associar as fotocópias de uma folha de cálculo eletrónica ao ficheiro eletrónico que as originou [6].

2.3.6 Vantagens da Utilização das Folhas de Cálculo Eletrónicas

As folhas de cálculo eletrónicas possuem inúmeras vantagens que justificam o seu uso recorrente, sendo que as principais são:

- São conhecidas por um grande número de pessoas pois a maioria dos computadores possui a aplicação das mesmas [66];
- Facilidade de uso, sendo que qualquer pessoa com o mínimo de experiência pode criar ou modificar sem dificuldade as folhas de cálculo eletrónicas [23];
- Versatilidade, pois permitem realizar uma grande variedade de cálculos e dispõem de inúmeras funcionalidades distintas [23];

- Flexibilidade, pois as inúmeras funcionalidades que possuem permitem ao utilizador manipular a informação de várias formas e optar pela que pretende [23];
- Eficiência, pois permitem executar tarefas e obter resultados de forma rápida, com o mínimo de esforço para alcançar o objetivo pretendido [67];
- Capacidade de executar quer cálculos simples, quer cálculos complexos [66].

No caso das folhas de cálculo eletrónicas do *Microsoft Excel*, este tem a vantagem de, como já foi mencionado no Capítulo 2, possuir funcionalidades que permitem proteger o livro e as suas folhas de cálculo, o conteúdo das células, macros e a linguagem de programação VBA contra a eliminação, inserção ou modificação não autorizada da informação, preservando assim a sua integridade [6]. Estas funcionalidades podem restringir quem tem ou não permissão para realizar tais ações visto que podem ser ativadas em conjunto com a utilização de uma palavra-passe, que, para tal, deve ser apenas do conhecimento de um número restrito de pessoas que sejam responsáveis pela implementação das alterações. De referir ainda que, caso seja necessário modificar a palavra-passe utilizada, o mesmo deve ser feito de acordo com o procedimento definido para tal, e, além destas medidas, é recomendado implementar medidas de segurança adicionais [6]. Assim, é uma boa prática colocar as folhas de cálculo num diretório partilhado onde é possível restringir o acesso apenas às pessoas autorizadas, que, para tal, têm de se autenticar devidamente [6].

2.3.7 Desvantagens da Utilização das Folhas de Cálculo Eletrónicas

A utilização das folhas de cálculo eletrónicas possui desvantagens que importam ser referidas.

Primeiramente, as folhas de cálculo são propensas a erros, quer sejam acidentais ou intencionais, que podem ser detetados com uma maior ou menor facilidade, quer ocorram durante a sua construção, quer seja durante a sua utilização por parte do utilizador final [23].

As folhas de cálculo eletrónicas são ainda vulneráveis à fraude e à perda de informação caso as medidas de segurança e de restrição de acessibilidade não estejam implementadas devidamente.

Uma outra desvantagem é o facto de não serem a melhor opção quando é necessário que mais do que um utilizador tenha acesso às folhas de cálculo eletrónicas e à sua modificação [68]. No caso das folhas de cálculo do *Microsoft Excel*, como já mencionado anteriormente, este disponibiliza uma funcionalidade que permite partilhar um dado livro por múltiplos utilizadores desde que o mesmo esteja colocado numa rede local. No entanto, a mesma apresenta inúmeras limitações, e, como

alternativa, recentemente foi disponibilizada uma nova funcionalidade que implica que as folhas de cálculo eletrónicas sejam colocadas na *internet* de modo a serem partilhadas por um dado número de utilizadores [21]. Apesar desta melhoria, as empresas, por norma, não partilham a sua informação na *internet* pois, dessa forma, é suscetível ao roubo.

Um outro fator a ter em conta é o facto de serem difíceis de testar pois não foram construídas com esse intuito [68].

A utilização de um grande número de informação nas folhas de cálculo eletrónicas é também uma desvantagem pois a execução do ficheiro pode tornar-se lenta [68].

Por fim, além de ser uma das não conformidades detetada pela FDA, a incapacidade de rastrear as ações realizadas é uma limitação inerente à grande maioria das aplicações de folhas de cálculo eletrónicas [6].

Atualmente, algumas das aplicações de folhas de cálculo eletrónicas permitem rastrear as modificações realizadas às mesmas, como é o caso do *Microsoft Excel* e como foi mencionado no Capítulo 2. No entanto, as mesmas possuem limitações sendo que é possível desativá-las ou falsificá-las de modo a atribuir a responsabilidade de uma dada ação a outra pessoa que não a que a realizou [6].

No caso do *Microsoft Excel* uma solução para este problema pode ser a implementação da linguagem de programação VBA ou macros que permitam rastrear todos os aspetos inerentes à informação contida nas folhas de cálculo eletrónicas. No entanto, esta abordagem apesar de poder registar todas as modificações nos valores contidos nas células e até o período de tempo em que tal ocorreu, apresenta falhas a nível da identificação da pessoa responsável por tal, pois, é apenas identificado o nome do dispositivo e não o nome de utilizador ativo no mesmo [6].

De referir ainda que existem opções comerciais que estão disponíveis, nomeadamente, Sistemas de Gestão de Documentação Eletrónica onde as folhas de cálculo são colocadas e a sua informação armazenada e garantida a sua integridade e rastreabilidade [6]. Um exemplo destes sistemas é o DaCS da *Wimmer Systems* [6].

2.4 A Validação das Folhas de Cálculo Eletrónicas

Frequentemente, a maioria das empresas associa apenas as folhas de cálculo eletrónicas a uma calculadora, não tendo em conta que são sobretudo uma aplicação integrante de um sistema computadorizado e que toda a informação que as mesmas contêm e que é armazenada faz das

mesmas um registo eletrónico, devendo, portanto, cumprir com as BPF relacionadas com ambas as temáticas, já mencionadas anteriormente [11].

Visto que as folhas de cálculo eletrónicas são propensas à existência de erros e riscos e possuem certas limitações que lhes são inerentes e que devem ser minimizadas, é necessário que sejam submetidas à validação de modo a garantir a sua utilização correta e ainda que todos os critérios das BPF que estão estipulados para as mesmas são devidamente cumpridos [11, 24]. Cada entidade reguladora possui a sua própria definição para o conceito de validação que é, no entanto, semelhante entre todas, citando-se por exemplo a UE, que a define como sendo o ato de provar, de acordo com os princípios das BPF, que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, atividade ou sistema permite obter os resultados expectáveis [69].

A validação das folhas de cálculo eletrónicas sempre foi um tema muito discutido visto que as suas áreas de aplicação na indústria foram aumentando cada vez mais, assim como, a sua sofisticação [6]. As desvantagens e limitações que são inerentes à aplicação que as contém levou a que muitos profissionais fossem da opinião de que as folhas de cálculo eletrónicas não são passíveis de serem validadas [23]. Inicialmente, devido a esta questão, muitas empresas da indústria farmacêutica planearam remover as folhas de cálculo eletrónicas de modo a não serem utilizadas, sendo que algumas, chegaram a concretizá-lo [23]. Apesar desta medida ter tido algum sucesso, o processo associado a esta alteração era moroso e dispendioso, além de que, a substituição das folhas de cálculo eletrónicas apenas transferia as preocupações associadas ao cumprimento dos critérios das entidades reguladoras para o novo sistema a ser utilizado, tendo ainda causado inconvenientes para os utilizadores experientes das mesmas [23]. De referir ainda que, a substituição tem sempre associado um certo nível de risco [23].

Atualmente, um dos grandes problemas das empresas associado à utilização das folhas de cálculo eletrónicas é conseguirem demonstrar aos inspetores e auditores que a informação contida e gerada nas mesmas é de facto fidedigna [23].

Antes de se proceder à validação, é necessário determinar que folhas de cálculo eletrónicas são passíveis de serem submetidas à validação, sendo todas aquelas que são utilizadas como apoio a uma atividade regulada por uma regulamentação aplicável, nomeadamente, as BPF, Boas Práticas de Laboratório, entre outras [23]. Alguns exemplos são o recurso às folhas de cálculo eletrónicas [44]:

- Como parte integrante do processo de libertação de um dado produto para o mercado realizado no âmbito do Controlo da Qualidade;
- Para criarem ou armazenam informação que vai ser posteriormente utilizada num sistema validado (por exemplo, qualquer equipamento validado do LCQ, nomeadamente, um

aparelho de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (*High Performance Liquid Chromatography*, HPLC));

- Para a realização de cálculo que estarão incluídos no registo ou envio regulamentar.

O ISPE, através da GAMP 5, estabelece um método que pode ser utilizado na validação dos vários tipos de sistemas computadorizados, e inclusive, das folhas de cálculo eletrónicas. No entanto, a terminologia adotada por esta entidade nesta publicação é diferente da que é mais frequentemente utilizada apesar dos seus significados serem idênticos, nomeadamente, os conceitos de “Qualificação de Instalação (QI)”, “Qualificação Operacional (QO)” e “Qualificação de Desempenho (QD)” têm outras designações mais genéricas e cujo conjunto se denomina de “verificação”, de modo a permitir uma maior compreensão deste tema [26, 51, 70].

Torna-se então importante explicar em detalhe alguns dos aspetos deste método que se aplicam aos sistemas computadorizados, e, consequentemente, às folhas de cálculo eletrónicas.

2.4.1 O Ciclo de Vida de um Sistema Computadorizado

O ciclo de vida de um sistema computadorizado engloba a definição e realização de atividades de uma maneira sistemática que ocorrem desde a fase inicial, em que o mesmo é planeado, até à fase final, em que deixa de ser utilizado e terá de se proceder à sua retirada [26].

De acordo com o ISPE através da GAMP 5, o ciclo de vida de um sistema computadorizado possui quatro fases, apresentadas de seguida por ordem cronológica de ocorrência [26].

Fase de Conceção

Nesta fase, a empresa avalia a necessidade e os benefícios de desenvolver ou adquirir a terceiros um dado sistema computadorizado [26, 70]. Concluída a avaliação, a mesma procede ao planeamento, definindo todos os requisitos que o sistema computadorizado deve cumprir, sendo que, no caso de ser adquirido, são avaliadas todas as potenciais soluções disponíveis no mercado [26]. Por fim, é tomada uma decisão que permite ou não prosseguir para as fases seguintes do ciclo de vida [26].

Fase de Projeto

Esta fase está relacionada com todos os aspetos do desenvolvimento e implementação do sistema computadorizado [70]. A análise do risco está presente nesta fase em que os riscos associados ao sistema computadorizado são identificados de modo a serem eliminados ou reduzidos a um nível aceitável [26].

A Fase de Projeto é caracterizada por ser constituída por cinco etapas principais que originam informação que fornece evidências em como o sistema é adequado para a utilidade que se pretende que o mesmo tenha [26, 70]. As cinco etapas são mencionadas de seguida em maior detalhe, por ordem cronológica de ocorrência.

1) Etapas da Planificação

Esta etapa deve incluir todos os aspetos relativos ao estabelecimento das atividades a serem realizadas bem como dos procedimentos, das responsabilidades a serem atribuídas e dos prazos a serem cumpridos [26]. As atividades a serem executadas devem ser planeadas de acordo não só, com o impacto do sistema na segurança dos utilizadores dos fármacos, na qualidade do produto e na integridade da informação (determinado com base numa análise do risco), como também, com a sua complexidade que depende da categoria em que o sistema computadorizado se insere, temática que será abordada em mais detalhe posteriormente [26]. Caso o sistema computadorizado seja adquirido a terceiros, a avaliação do fornecedor do mesmo é igualmente considerada [26].

De referir ainda que a abordagem adotada deve ter em consideração as regulamentações estabelecidas por entidades regulamentares a serem cumpridas [26].

Esta etapa origina um documento: o Plano de Validação (PV) [70].

2) Etapas da Especificação

Esta etapa tem como objetivo a elaboração de documentos que são a base do desenvolvimento, verificação e manutenção do sistema computadorizado, sendo que o seu número e grau de detalhe depende da categoria a que o sistema pertence e do uso pretendido para os mesmos [26]. Esses documentos são a Especificação dos Requisitos do Utilizador (ERU), Especificação da Funcionalidade (EF), Especificação da Configuração (EC), Especificação do *Design* (ED) e Especificação do Módulo (EM), que serão abordados em maior detalhe posteriormente [26].

Além dos documentos mencionados, esta fase pode ainda incluir a elaboração de um quarto documento designado como Matriz da Rastreabilidade dos Requisitos (MRR), que deve ser preenchido à medida que a EC, ED e os protocolos dos testes foram realizados [71]. A MRR será abordada posteriormente mais detalhadamente.

De referir ainda que para sistemas maiores pode ser necessário a existência de uma hierarquia de documentos, enquanto que, para sistemas pequenos, simples ou cujo risco é baixo, pode ocorrer a combinação de documentos [26].

3) Etapa da Configuração e/ou Programação

Esta etapa está relacionada com todas as atividades inerentes à configuração e/ou programação do sistema computadorizado [70]. A configuração está relacionada com o facto de cada vez mais as empresas adquirirem sistemas já existentes no mercado, cujas empresas fornecedoras os configuraram de modo a se adaptarem às necessidades da mesma [70].

A configuração do sistema deve ser realizada de forma controlada e repetível [26]. Já, a programação, deve ser realizada de acordo com os padrões definidos e ser sujeita a revisão [26].

4) Etapa da Verificação

Esta etapa tem como objetivo confirmar que todos os requisitos estabelecidos na Etapa da Especificação e implementados na Etapa da Configuração e/ou Programação estão a ser devidamente cumpridos e que o sistema funciona como é expectável [26, 72].

As atividades inerentes a esta fase incluem a revisão e a realização de testes que permitam não só, detetar não conformidades de modo a serem corrigidas, como também, demonstrar, através da documentação dos resultados obtidos, que o sistema computadorizado cumpre os requisitos estipulados e funciona adequadamente [26, 72]. A estratégia adotada para a testagem pode requerer vários níveis de testes, dependendo do risco, complexidade e novidade do sistema em causa, podendo ser aplicados uma grande variedade de testes [26, 72].

5) Etapa da Reportação

Nesta etapa deve ser elaborado um Relatório de Validação (RV) que sumarie todas as atividades realizadas, todos os desvios ao plano realizado que ocorreram, quaisquer medidas corretivas aplicadas e concluir acerca da adequação do sistema relativamente ao uso que se pretende que o mesmo tenha de modo à sua utilização ser aprovada e o sistema computadorizado ser libertado para uso [26, 72].

Fase de Operação

Esta fase está relacionada com todas as atividades que permitam garantir o cumprimento dos requisitos regulamentares, o controlo e o estado de validação do sistema computadorizado até ao final do seu ciclo de vida, isto é, durante todo o seu período de utilização depois de ter sido aprovado e libertado na Etapa da Reportação [26, 70]. Esta fase é baseada em Procedimentos Operacionais Padrão que são documentos elaborados onde estão descritas instruções acerca de como executar certas atividades ou de como proceder em certas situações, incluindo-se temáticas como a gestão de incidentes/problemas, sistema de *backup* e de recuperação de informação, gestão das alterações e configurações, revisão periódica, entre outros aspetos [59, 70].

Fase de Retirada

Os avanços tecnológicos, a mudança das necessidades da empresa ou outras razões podem contribuir para uma retirada do sistema computadorizado em uso [70]. Assim, todas as atividades relacionadas com este aspeto são incluídas nesta fase, nomeadamente, decisões relativas à retenção, migração (para um novo sistema) ou destruição da informação [70].

Outras Atividades Pertencentes ao Ciclo de Vida

O ciclo de vida de um sistema computadorizado pode ainda incluir a realização de outras atividades, nomeadamente [26]:

- **Gestão do Risco na Qualidade:** inclui todas as atividades relacionadas com a identificação, análise, avaliação, mitigação ou aceitação, comunicação e revisão dos riscos inerentes aos sistemas computadorizados;
- **Gestão das Alterações:** inclui todas as atividades relacionadas com as alterações que possam ter de ser realizadas, desde que são propostas, à sua análise do risco, implementação, revisão e elaboração de documentação, verificação (testagem) e aprovação final;
- **Gestão da Configuração:** inclui todas as atividades relacionadas com os componentes dos sistemas computadorizados e com as alterações associadas aos mesmos, nomeadamente, com a documentação das configurações do *software* e *hardware* que deve ser realizada ao longo de todo o ciclo de vida;
- **Revisão do *Design*:** inclui todas as revisões a serem realizadas durante o ciclo de vida aos documentos de especificação, *design* e desenvolvimento dos sistemas computadorizados;
- **Rastreabilidade:** inclui todas as atividades relativas ao processo que permite rastrear os requisitos estipulados para os sistemas computadorizados aos documentos onde estes são mencionados e aos testes que os verificam. A MRR é um modo de garantir a rastreabilidade;
- **Gestão Documental:** inclui todas as atividades relacionadas com a elaboração, revisão, aprovação, emissão, alteração, retirada e armazenamento dos documentos inerentes ao ciclo de vida do sistema computacional.

2.4.2 O Modelo - V

Inerente ao ciclo de vida de um sistema computadorizado é o Modelo - V, atualmente muito aceite como sendo uma ferramenta a ter em conta na validação de sistemas computadorizados.

O nome atribuído a este modelo deriva da sua forma em “V” que inclui todas as cinco etapas da Fase de Projeto, em que o ramo da esquerda contém as Etapas da Planificação e Especificação, o ramo da direita a Verificação e Reportação e a convergência de ambos na base é a Etapa da Configuração e/ou Programação, conforme apresentado na Figura 2.1.

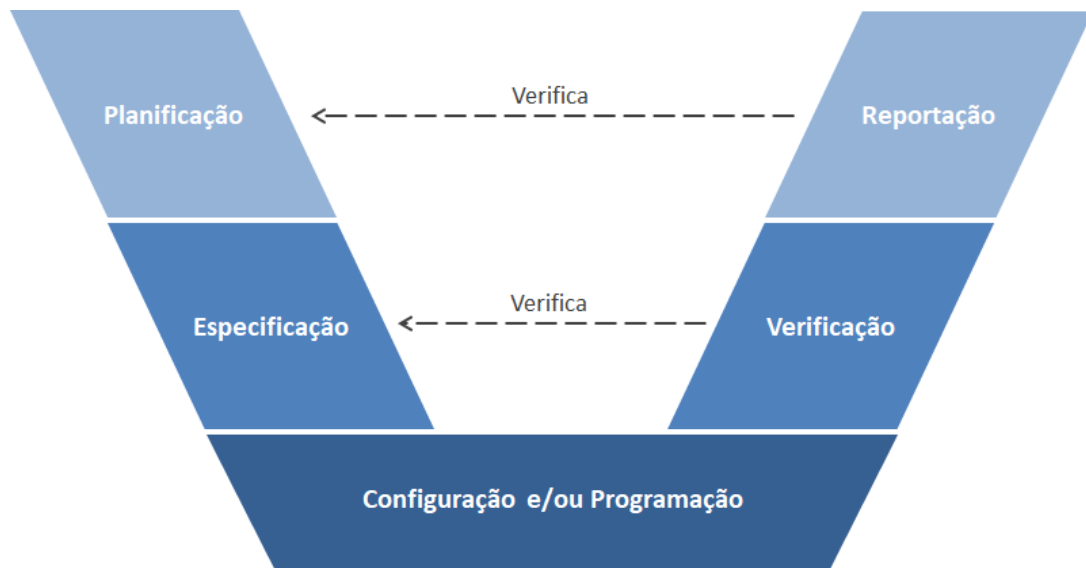


Figura 2.1: Modelo – V das 5 etapas do ciclo de vida de um sistema computadorizado [26].

Como é possível constatar na Figura 2.1, as etapas da Planificação e Especificação são paralelas respetivamente às etapas da Reportação e Verificação visto que as duas primeiras são a base para a execução das duas últimas.

O Modelo - V pode estar presente não só, na Fase de Projeto, mas também, na Fase de Operação do ciclo de vida de um sistema computadorizado [26].

2.4.3 Sistema de Categorização de Softwares do ISPE e o Modelo - V

O ISPE, através da GAMP 5, criou uma forma de categorizar os vários tipos de *softwares* com o objetivo de, de acordo com a categoria atribuída, adotar a abordagem correspondente para a especificação (documentação) e verificação dos mesmos, realizadas durante a Etapa da Especificação e Verificação.

As categorias foram estabelecidas de acordo com o grau de especialização e complexidade do *software*, isto é, a categoria mais baixa representa um *software* que está amplamente disponível no mercado e que pode ser utilizado por qualquer pessoa em qualquer indústria, sendo o seu grau de especialização e complexidade baixos, e, à medida que a categoria vai aumentando, não só o *software*

está cada vez mais adaptado às necessidades da empresa (maior especialização e complexidade), como também, existe uma maior capacidade de alterar o seu modo de funcionamento [26, 73].

Com o aumento do grau de especialização, além de aumentar a complexidade do *software*, diminui a experiência que o utilizador tem face à utilização do mesmo, pois, torna-se simultaneamente num *software* que é cada vez menos do conhecimento geral [26]. É de referir ainda que, quanto maior a complexidade e grau de especialização e menor a experiência do utilizador, maior o risco [26, 73]. Deste modo, quanto maior a categoria em que o *software* se insere, maior é o risco associado e mais complexa deve ser a abordagem a ser aplicada à verificação [73].

A abordagem da validação está diretamente relacionada com o Modelo - V, pois, como foi referido, o número de documentos a serem elaborados na Etapa da Especificação depende da complexidade do sistema em causa, e, conseqüentemente, da sua categoria. Com efeito, quanto menor a categoria do sistema, menor será o número de documentos e menor serão as sub-etapas da Etapa da Verificação que os verificam a serem executadas, havendo uma modificação do Modelo - V de acordo com a categoria.

Este sistema de categorização de *softwares* está presente em todas as versões da GAMP, tendo vindo a sofrer modificações ao longo do tempo [73]. O ISPE na GAMP 5 classifica os *softwares* em quatro categorias.

Categoria 1 - Software de Infraestrutura

Esta categoria inclui todo o *software* que proporciona o ambiente computacional que permite executar aplicações regulamentadas e não regulamentadas, incluindo todo o *software* em camada ²e todo o *software* que é usado para gerir o ambiente operacional [26, 73]. Esta categoria tem duas subcategorias:

- **Software em camada ²:** inclui, entre outros, os sistemas operativos, bases de dados, linguagens de programação e os *softwares* de escritório [26, 73]. No *software* de escritório inclui-se as aplicações de apresentação de informação, de processamento da escrita, das folhas de cálculo eletrónicas (*Microsoft Excel*), pacotes de estatística, entre outros [26, 73, 74];

² **Software em Camada:** *software* cuja programação foi organizada em componentes funcionais separadas e que interagem entre si de uma maneira sequencial e hierárquica.

- **Ferramentas de *software* de infraestrutura:** inclui *software* de monitorização da rede, antivírus, de segurança (*backup*), central de ajuda (*Help Desk*) e ferramentas de gestão da configuração [26, 73].

O Modelo - V não se aplica à categoria 1, sendo que é apenas necessário a existência de documentação e integração adequada do *software* no sistema de que irá fazer parte [75]. Os *softwares* que se enquadram nesta categoria devem ser submetidos à:

- Registo do seu nome, versão e fornecedor [26, 73];
- Verificação e demonstração de que a sua instalação foi feita de forma correta e, que portanto, cumpriu os procedimentos aprovados para tal [26, 73];
- Configuração de modo a estar operacional no ambiente de trabalho pretendido [73];
- Demonstração em como o *software* funciona adequadamente [73].

Categoria 3 - Produto Não Configurado

Esta categoria inclui dois tipos de *softwares*:

- ***Softwares não configuráveis***, não estando adaptados às necessidades da empresa [26];
- ***Softwares configuráveis*** (pertencente à categoria 4), mas, que são usados na sua forma desconfigurada (apenas com as definições padrão ativadas) [26, 73].

Apesar do nome atribuído a esta categoria, os *softwares* pertencentes à mesma estão no entanto configurados no sentido em que estão configuradas as funcionalidades básicas que permitam que os mesmos operem de forma correta no ambiente de trabalho onde foi instalado, e, portanto, o termo “não-configurado” é apenas relativo ao facto de o sistema não estar configurado para se adaptar às necessidades da empresa [73, 76]. Alguns exemplos destas funcionalidades incluem as que permitem a introdução do nome da empresa/departamento nos cabeçalhos dos relatórios, a seleção das unidades que são apresentadas ou reportadas, o estabelecimento da localização padrão onde a informação é armazenada, o estabelecimento da impressora padrão, entre outros [73].

Alguns exemplos dos *softwares* pertencentes à categoria 3 são os *softwares* prontos a serem utilizados e que estão disponíveis para venda ao público geral, denominados por *Commercial-Off-The-Shelf Software*, como é o caso dos *softwares* dos *anti-virus* [26].

O Modelo - V associado a esta categoria tem uma abordagem mais simplificada sendo necessário apenas a elaboração de um documento na Etapa da Especificação (ERU) e a sua respetiva

verificação (testagem) na Etapa da Verificação (um nível de especificação e de verificação) [26]. Os *softwares* que se enquadram nesta categoria devem ser submetidos a [26]:

- Registo da versão;
- Verificação de que a instalação foi realizada corretamente;
- Elaboração de procedimentos de modo a manter, quer a sua conformidade, quer a sua adequação ao uso pretendido para o mesmo;
- Uma abordagem baseada no risco relativamente à avaliação feita pelo fornecedor do sistema.

Os testes a serem realizados incluem os que permitem [26]:

- Demonstrar que a instalação foi realizada corretamente;
- Demonstrar que o *software* está adequado para o uso pretendido para o mesmo e que permita a sua aceitação por este estar conforme com os requisitos previamente estipulados, podendo-se testar a funcionalidade do sistema para tal.

A Figura 2.2 apresenta o Modelo - V da categoria 3.

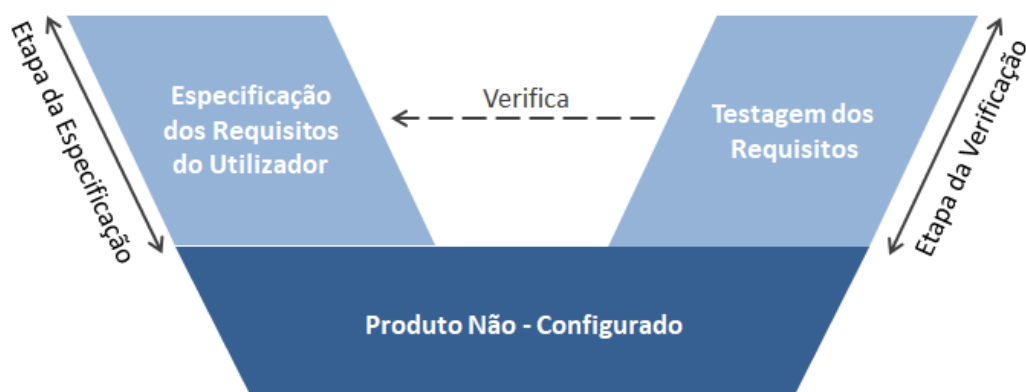


Figura 2.2: Modelo – V da categoria 3 [26].

Categoria 4 - Produto Configurado

Esta categoria inclui todo o *software* que pode ser configurado pelos utilizadores de modo a se adaptar às necessidades da empresa sem que ocorra qualquer modificação do código base do mesmo [26]. A configuração é realizada aos módulos pré-definidos do *software* que fornecem a funcionalidade básica para automatizar um dado processo, sendo que, para que tal ocorra, os mesmos são alterados para se adaptarem às necessidades da empresa através de interfaces e funcionalidades/ferramentas disponibilizadas pelo *software* [73, 74].

Alguns exemplos dos *softwares* pertencentes a esta categoria incluem os Sistemas de Gestão de Documentação Eletrónica, sistemas de aquisição de informação, sistemas de monitorização de ensaios clínicos, Sistemas de Gestão de Informação Laboratorial, folhas de cálculo eletrónicas, entre outros [26].

Devido à maior complexidade dos *softwares* desta categoria, a validação é também mais complexa e exigente. Assim, o Modelo - V associado a esta categoria tem uma abordagem que consiste na existência de três níveis da Etapa da Especificação e da Verificação devido à elaboração de três documentos (ERU, EF e EC) e à respetiva verificação (testagem) posterior de cada um [26]. Os *softwares* que se enquadram nesta categoria devem ser submetidos aos tópicos mencionados para a categoria 3, incluindo ainda [26]:

- Testes baseados no risco que demonstrem que o *software* funciona como é esperado, quer num ambiente de teste, quer quando integrado;
- Elaboração de procedimentos relativos à gestão da informação.

Os testes a serem realizados incluem os mencionados para a categoria 3 e ainda a testagem da configuração [26].

É ainda de referir que, dependendo da complexidade e impacto do *software*, os documentos mencionados podem ser combinados, isto é, para um sistema de baixo risco ou pequeno, a EC e a EF podem ser combinadas num único documento [26].

A Figura 2.3 apresenta o Modelo - V da categoria 4.

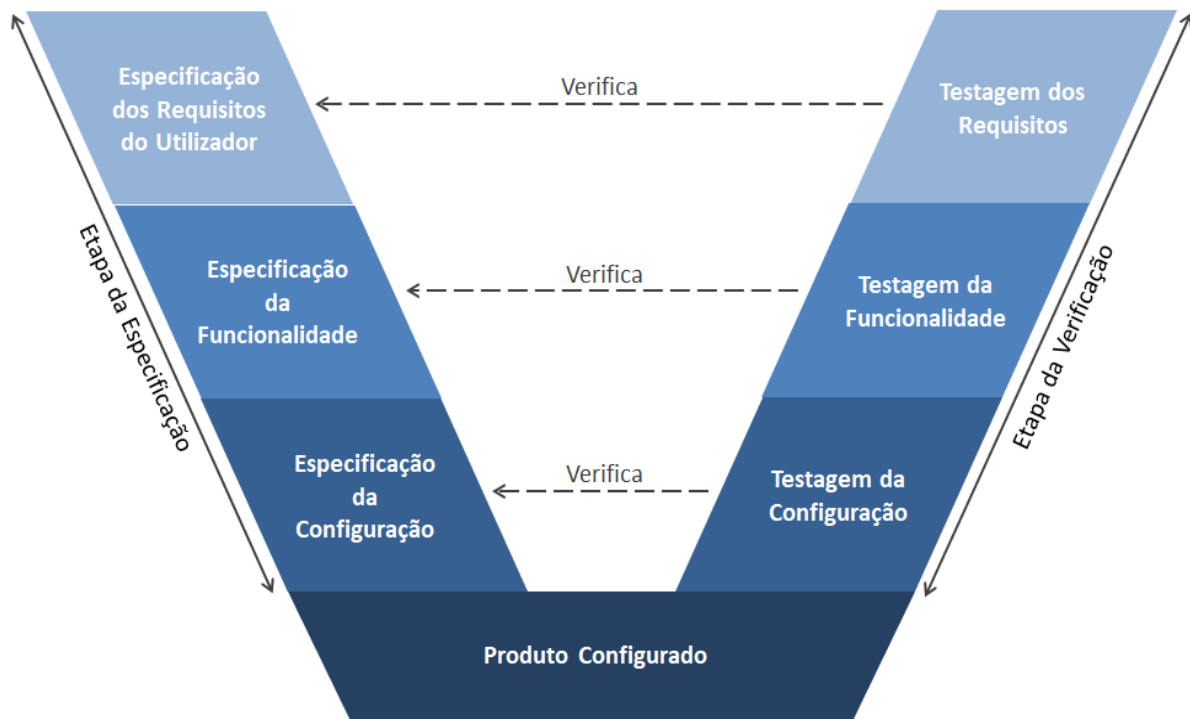


Figura 2.3: Modelo – V da categoria 4 [26].

Categoria 5 - Aplicação Personalizada

Esta categoria inclui todo o *software* desenvolvido de forma personalizada de modo a cumprir com as necessidades da empresa [26]. Os *softwares* desta categoria são desenvolvidos através do recurso a linguagem de programação para criar um código, podendo ser utilizadas funções padrão já incluídas no *software* para tal [77].

Alguns exemplos deste tipo de *software* incluem aplicações desenvolvidas internamente ou externamente à empresa, módulos personalizados, macros e linguagem de programação VBA (que podem fazer parte das folhas de cálculo eletrónicas) [26, 73].

Esta categoria é a de risco mais elevado devido à sua elevada especialização e complexidade, e portanto, a sua validação é a mais complexa e exigente de todas as categorias [73]. Assim, o Modelo - V associado a esta categoria tem uma abordagem que consiste na existência de quatro níveis da Etapa da Especificação e da Verificação devido à elaboração de quatro documentos (ERU, EF, ED e EM) e à respetiva verificação (testagem) posterior de cada um [26]. Os *softwares* que se enquadram nesta categoria devem ser submetidos aos tópicos mencionados para a categoria 4, incluindo ainda [26]:

- Uma avaliação por parte do fornecedor mais rigorosa;
- A posse de toda a documentação necessária;
- Revisão do código base e do *design*.

Os testes a serem realizados incluem os mencionados para a categoria 3 e ainda a testagem da configuração (se aplicável) e do *design* [26].

É ainda de referir que, dependendo da complexidade e impacto do *software*, os documentos mencionados podem ser combinados, isto é, para um sistema pequeno, a ED e EM podem ser combinadas num único documento [26].

A Figura 2.4 apresenta o Modelo - V da categoria 5.

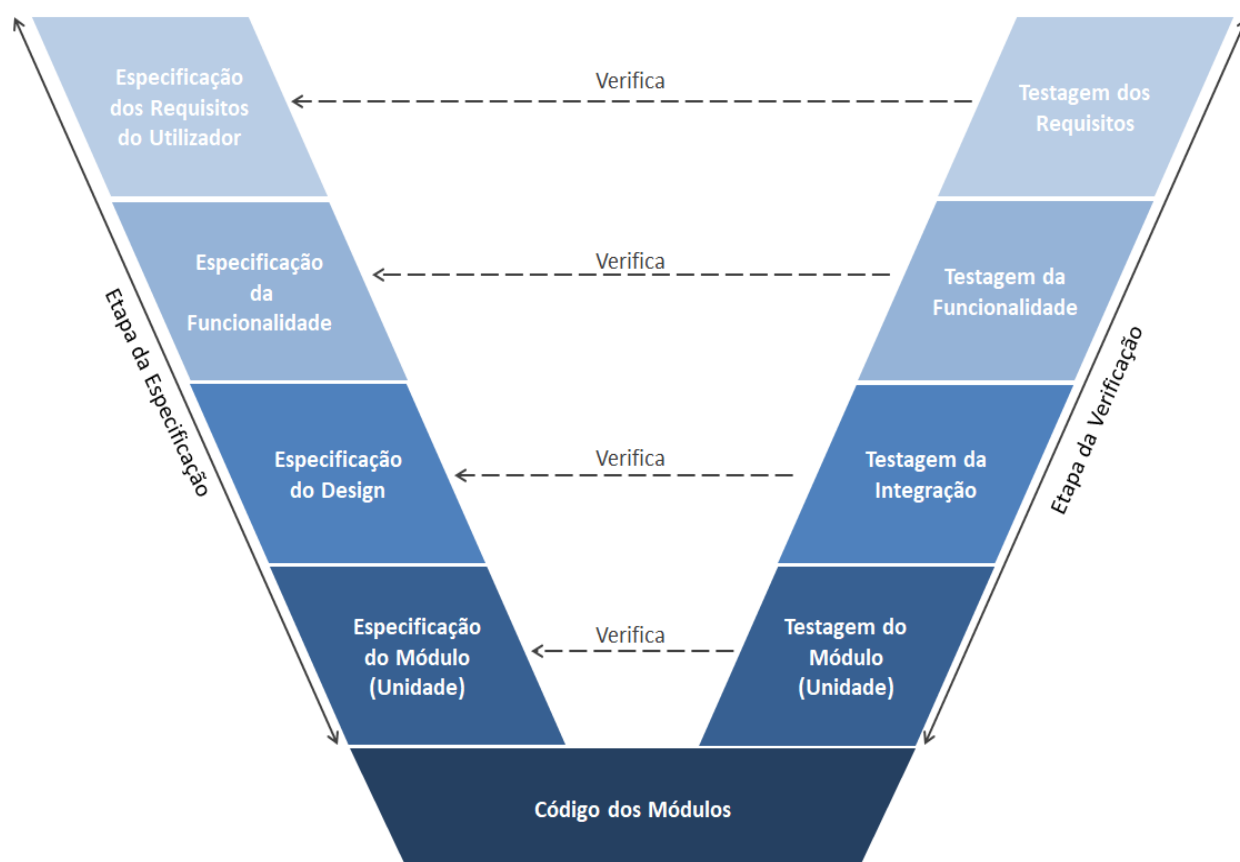


Figura 2.4: Modelo – V da categoria 5 [26].

2.4.4 As Folhas de Cálculo Eletrónicas e o Sistema de Categorização do ISPE

De acordo com o ISPE, qualquer folha de cálculo eletrónica que não contenha cálculos e que faça apenas uso da sua capacidade de edição de informação sob o formato de tabela deve ser considerada um documento [26].

O ISPE considera a aplicação utilizada para o desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas como pertencente à categoria 1 (por exemplo, o *Microsoft Excel*), não necessitando de ser verificado, nomeadamente, as suas funções padrão propriamente ditas que, quando utilizadas, apenas se deve

verificar que devolvem os resultados expectáveis, isso é, que as células que utiliza são as corretas, devolvendo portanto o resultado correto por estarem bem referenciadas/construídas [26, 78].

No que diz respeito às folhas de cálculo eletrónicas que são desenvolvidas, estas podem inserir-se nas categorias 3, 4 e 5, dependendo da sua complexidade e novidade [26]. Assim, importa mencionar as características que estando presentes nas folhas de cálculo eletrónicas as diferenciam quanto à categoria que pertencem. Estas características estão apresentadas na Tabela 2.1.

Tabela 2.1: Categorização das folhas de cálculo eletrónicas [26, 79].

Categoria GAMP 5		Características
Categoria 1		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aplicação das folhas de cálculo eletrónicas
Categoria 3		<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Templates</i> simples ▪ Utilização de operadores aritméticos (adição, subtração, multiplicação, divisão, percentagem e potenciação) ▪ Utilização de funções estatísticas simples (média, desvio padrão, entre outros) ▪ Recurso a operações matemáticas que incluem um intervalo de valores distribuídos por várias células (<i>Range Operations</i>) ▪ Recurso ao referenciamento de células
Categoria 4		<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Templates</i> complexos ▪ Funções lógicas simples ▪ Funções estatísticas complexas
Categoria 5		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Linguagem de programação ▪ Macros ▪ Funções de Procurar Informação Sofisticadas (<i>Lookup Functions</i>) ▪ Funções lógicas complexas (encadeadas) ▪ Aplicações de folhas de cálculo eletrónicas em rede

2.4.5 Gestão do Risco na Qualidade

O ISPE através da GAMP 5, define Gestão do Risco na Qualidade (GRQ) como sendo o processo sistemático e iterativo utilizado para a determinação, controlo, comunicação e revisão dos riscos e que deve estar presente durante todo o ciclo de vida de um sistema computadorizado [26]. É através da GRQ que não só, os riscos associados aos sistemas computadorizados são identificados de modo a

serem eliminados ou mitigados a um nível aceitável, como também, em conjunto com a categorização dos mesmos, são definidas as atividades a serem realizadas durante o ciclo de vida bem como a sua extensão e rigor [26].

À GRQ são inerentes alguns conceitos que importa definir, nomeadamente [26]:

- **Perigo:** Fonte potencial de prejuízos;
- **Prejuízo:** danos provocados à saúde, incluindo os danos ocorridos devido à perda da qualidade do produto ou da sua disponibilidade;
- **Risco:** A combinação entre a probabilidade da ocorrência e a severidade de um dado prejuízo;
- **Severidade:** uma medida das possíveis consequências dos perigos.

O processo GRQ estabelecido na GAMP 5 é constituído por cinco etapas, apresentadas de seguida por ordem cronológica de ocorrência.

1ª Etapa: Análise do Risco Inicial e Determinação do Impacto do Sistema

Esta primeira etapa deve ser realizada no início ou antes da Fase de Projeto e posteriormente ou durante o desenvolvimento da ERU na Etapa da Especificação [26]. Esta etapa tem dois objetivos principais [26]:

- Determinar se o sistema é regulado pelas BPF;
- Determinar o impacto generalizado que a utilização do sistema computacional terá na qualidade do fármaco, segurança do utilizador final do mesmo e integridade da informação.

Caso o sistema seja regulado pelas BPF, as regulamentações devem ser registadas e deve identificar-se a que parte do sistema se aplicam [26]. Já o impacto está associado à utilização que os sistemas computacionais terão, isto é, se serão integrados em atividades que possam afetar diretamente ou não a qualidade do fármaco, segurança do utilizador final do mesmo e integridade da informação [26].

Nesta etapa é ainda determinada a necessidade de realizar as quatro etapas seguintes da GRQ, visto que, dependendo da quantidade de informação disponível aquando da realização desta etapa, é possível que todos os riscos sejam identificados, analisados, avaliados e controlados apenas na mesma [26]. A Figura 2.5 publicado na GAMP 5 sumaria este aspeto.

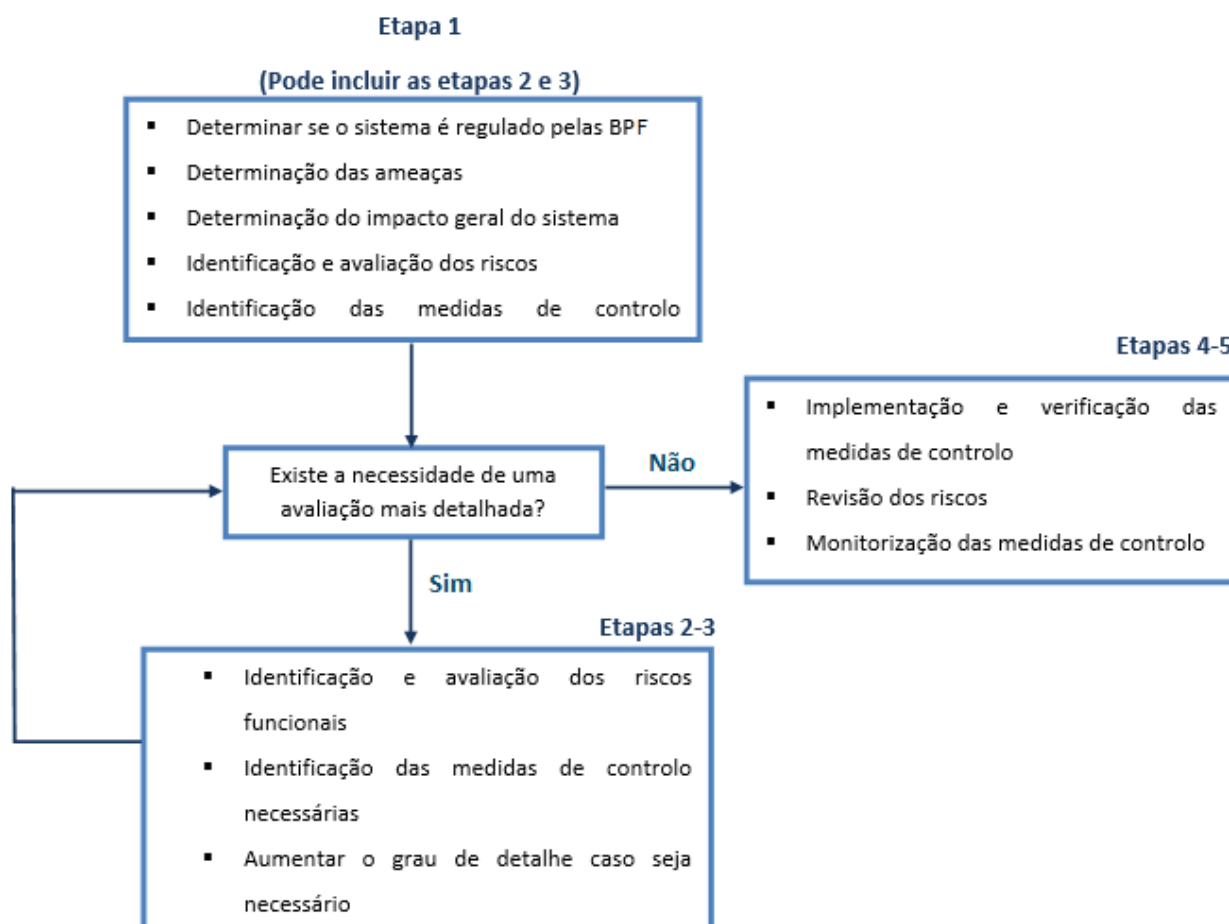


Figura 2.5: Decisão da realização das etapas da GRQ da GAMP 5 [26].

2ª Etapa: Identificação das Funções

Esta etapa tem como principal objetivo identificar as funções do sistema que têm um impacto na qualidade do fármaco, segurança do utilizador do mesmo e integridade da informação [26].

3ª Etapa: Análise do Risco Funcional e Identificação das Medidas de Controlo

As funções identificadas na etapa anterior devem ser avaliadas nesta etapa considerando para isso os possíveis perigos e também a forma como os potenciais prejuízos que os mesmos possam originar poderão ser controlados [26].

Pode ser necessária uma análise mais detalhada que analise a severidade, probabilidade de ocorrência e probabilidade de deteção dos prejuízos [26]. A decisão da realização desta análise deve ter em conta cada caso e os critérios para tal podem variar consideravelmente [26]. Alguns desses critérios que devem ter sido em conta são [26]:

- A criticidade do processo que está a ser suportado pelo sistema computadorizado;
- O impacto de cada função no processo;
- A natureza do sistema (incluindo a sua complexidade e novidade).

Existem inúmeras ferramentas e métodos que são frequentemente utilizados com o objetivo de avaliar os riscos, como por exemplo, fluxogramas, Diagramas de Causa e Efeito e Análise de Modo, Efeitos e Criticidade das Falhas (*Failure Mode, Effects and Criticality Analysis*, FMEA) [26, 80]. É de referir ainda que as ferramentas podem ser usadas individualmente ou de forma combinada [80].

É ainda nesta etapa que é feita a gestão dos riscos através da identificação das medidas de controlo apropriadas a serem aplicadas de modo a eliminá-los ou a atenuá-los para um nível aceitável [26]. De acordo com o ISPE, exemplos de várias medidas de controlo que podem ser aplicadas incluem [26]:

- Modificação do *design* do processo da empresa onde o sistema se insere;
- Modificação do *design* do sistema;
- Aplicação de procedimentos externos;
- Aumentar o grau de detalhe ou formalidade dos documentos da Etapa da Especificação;
- Aumentar do número e detalhe das revisões do *design* do sistema;
- Aumentar o rigor e a extensão das atividades referentes à Etapa da Verificação.

É de notar que é preferível que os riscos sejam eliminados, preferencialmente, através da alteração dos processos ou do *design* do sistema (por exemplo, através das revisões de *design*, abordadas no subcapítulo anterior) [26]. Já os riscos que não podem ser eliminados devem ser reduzidos a um nível aceitável, quer através de controlos que reduzam a severidade e a probabilidade ou aumentem a detetabilidade, quer através de procedimentos manuais [26].

4ª Etapa: Implementação e Verificação dos Controlos

As medidas de controlo identificadas na etapa anterior devem ser implementadas e verificadas nesta etapa de modo a garantir que foram implementadas corretamente e a demonstrar que são eficazes na eliminação ou redução dos riscos [26].

5ª Etapa: Revisão dos Riscos e Monitorização dos Controlos

Por fim, esta etapa está relacionada com a revisão dos riscos durante as revisões periódicas dos sistemas ou durante outras situações definidas pela empresa [26].

A revisão dos riscos tem como principal objetivo não só, verificar que a eficácia das medidas de controlo aplicadas na etapa anterior se mantém, como também, detetar não conformidades de modo a serem implementadas medidas corretivas durante a Gestão das Alterações, mencionada no subcapítulo anterior [26]. Nesta etapa, a empresa deve ainda verificar se [26]:

- Existem perigos que não foram identificados anteriormente;
- Os perigos anteriormente identificados já não são aplicáveis à situação em causa;

- Se o risco estimado associado a um dado perigo já não é aceitável;
- Se a análise do risco inicial se tornou inválida.

Caso o risco residual ou a sua aceitabilidade tenham alterado, deve ser considerado o seu impacto nas medidas de controlo previamente implementadas [26]. Deve ser, no entanto, notado que algumas dessas alterações podem ser benéficas e permitir uma diminuição do rigor das medidas de controlo implementadas [26].

A periodicidade e a extensão das revisões periódicas devem basear-se no nível do risco [26].

2.4.6 Selecção da Abordagem Da Validação

De acordo com o ISPE, o grau de extensão e rigor da validação (correspondente à Fase de Projeto) deve ter em conta o risco, complexidade e novidade dos sistemas computadorizados, sendo que, à semelhança do que já foi mencionado, quanto maior o risco e a complexidade, mais complexa a mesma deve ser [26].

De modo a determinar a melhor abordagem para a Fase de Projeto, de acordo com o ISPE, os sistemas computadorizados devem ser primeiramente categorizados e submetidos à GRQ de modo a se poder concluir, respetivamente, acerca da sua **complexidade** e do **impacto** geral que a utilização dos mesmos terá na qualidade dos fármacos, segurança dos seus utilizadores finais e integridade da informação, conceitos estes que serão por fim relacionados [26].

No âmbito das folhas de cálculo eletrónicas, o impacto pode ser classificado em três níveis:

- **Elevado:** impacto direto em relação aos três aspetos mencionados [26, 79]. As folhas de cálculo eletrónicas são utilizadas para gerar informação que será utilizada em estudos ou que está relacionada com as BPF e sobre a qual serão tomadas decisões relativas ao processo de fabrico ou à libertação de fármacos [81];
- **Médio:** impacto indireto em relação aos três aspetos mencionados [26, 79]. As folhas de cálculo eletrónicas são utilizadas para gerar informação que está relacionada com as BPF e que apoiará uma futura decisão acerca da libertação de fármacos, como por exemplo, estudos de tendência de um dado ensaio [81];
- **Baixo:** nenhum impacto em relação aos três aspetos mencionados [26, 79]. As folhas de cálculo eletrónicas são utilizadas para gerar outro tipo de informação relacionada com as BPF, como por exemplo, listas de equipamentos e de presenças [81].

Já a complexidade é também classificada em três níveis, baixa, média ou elevada, correspondendo respetivamente às categorias 3, 4 e 5 [26].

A combinação destes dois fatores e dos seus níveis permite então estabelecer os documentos a serem elaborados na Etapa da Especificação e, portanto, das respetivas atividades da Etapa da Verificação que irão verificar se todos os requisitos estabelecidos estão a ser cumpridos, como apresentado na Tabela 2.2.

Tabela 2.2: Documentos da Etapa da Especificação a serem elaborados consoante o impacto e a complexidade [26, 82].

Criticidade	Elevada	Elevada	Elevada	Média	Média	Média	Baixa	Baixa	Baixa
Complexidade	Elevada	Média	Baixa	Elevada	Média	Baixa	Elevada	Média	Baixa
ERU	R	R	R	R	R	OP	OP	OP	OP
EF	R	R	R	R	R	R	OP	OP	OP
EC / ED e EM	R	R	NA	R	R	NA	OP	OP	NA

Onde “R” significa “Requerido”, “NA”, “Não Aplicável” e “OP”, “Opcional”.

2.4.7 Fase de Projeto Aplicada Às Folhas de Cálculo Eletrónicas

Depois de categorizadas e submetidas à GRQ de modo a selecionar a melhor abordagem para a sua validação na Fase de Projeto, as folhas de cálculo eletrónicas podem ser submetidas à mesma. De seguida são apresentadas as várias etapas da Fase de Projeto e a forma como se relacionam com as folhas de cálculo eletrónicas.

Etapa da Planificação

Plano de Validação

O PV é um documento que deve ser produzido no início do planeamento, ou seja, no início da Etapa da Especificação, podendo ser escrito durante a elaboração da ERU mas idealmente, nunca depois [26, 83].

De acordo com o ISPE, deve ser produzido um PV para cada sistema computadorizado regulado pelas BP que sumarie o projeto na sua totalidade, nomeadamente, a forma como a validação vai ser executada [26]. Assim, deve mencionar:

- O âmbito da implementação do sistema e os objetivos que se pretendem atingir com a validação [26, 83];
- A estratégia e testes nos quais a validação se baseará [84];

- A identificação de toda a documentação que será gerada [26, 83];
- A identificação de todas as atividades a realizar, incluindo a forma como as mesmas serão desempenhadas, a quem será atribuída essa responsabilidade e quais são os principais resultados [26];
- Identificar os requisitos que devem ser cumpridos para que a validação seja considerada completa, nomeadamente, critérios regulamentares e políticas internas da empresa [84];
- Identificar os critérios de aceitação que confirmem que o sistema cumpre com os requisitos estabelecidos [26, 83];
- Identificação das medidas que permitirão a manutenção da conformidade do sistema em todo o seu ciclo de vida [26];
- Outros aspetos relacionados com a Gestão de Alterações, Procedimentos Operacionais Padrão, entre outros processos de apoio à validação [26].

Segundo o ISPE, o nível de detalhe do PV deve refletir o risco, complexidade e novidade do sistema em causa [26]. Para sistema simples ou cujo risco é baixo pode não ser necessário realizar um PV individual sendo que os aspetos que o mesmo deve mencionar podem estar incluídos num outro documento [26].

Etapas da Especificação

Especificação dos Requisitos do Utilizador

A ERU é um documento elaborado no início da validação por parte dos utilizadores finais/empresa e que contém os requisitos que um dado sistema computadorizado deve ser capaz de fazer de acordo com as necessidades existentes [6, 26, 85].

De acordo com o ISPE, a extensão e detalhe dos requisitos que constituem a ERU devem estar de acordo com o risco, complexidade e novidade do sistema e também serem suficientes de modo a poderem serem utilizados na análise do risco, em outros documentos da Etapa da Especificação e ainda na da Verificação [26].

Os requisitos constituintes da ERU devem ser:

- Objetivos (não ambíguos/inequívocos) [6];
- Testáveis [6];
- Realísticos [26];
- Mensuráveis [26];
- Alcançáveis [26];
- Únicos [6];
- Consistentes [6];

- Rastreáveis durante o processo da validação, normalmente, através da atribuição de uma identificação única por cada requisito [6];
- No caso das folhas de cálculo eletrónicas, independentes do *design* das mesmas [6].

De uma forma geral, a ERU deve incluir:

- Uma introdução que inclui quem elaborou o documento e sob que autoridade e com que objetivo, bem como, os aspetos regulamentares aplicáveis [26];
- Os requisitos do programa, isto é, as funções que o sistema deve ser capaz de desempenhar [85];
- Os requisitos da informação, isto é, o tipo de informação que o sistema deve ser capaz de processar [85];
- Os requisitos referentes ao ciclo de vida do sistema, incluindo a forma como o sistema deve ser mantido e como os utilizadores finais devem ser formados [85].

Especificação da Funcionalidade

A EF é um documento que tem como principal objetivo definir o que o sistema deve fazer, isto é, define todas as funções, operações e atividades que o mesmo deve ser capaz de desempenhar de modo a cumprir as necessidades e requisitos descritos na ERU [26]. Por outras palavras, a EF permite definir os objetivos necessários ao desenvolvimento do sistema [26]. A EF deve:

- Ser objetiva [26];
- Ser testável no que diz respeito às funções que refere [26];
- Incluir descrições acerca da informação a ser introduzida no sistema e quem está autorizado a fazê-lo [86];
- Incluir descrições dos relatórios executados pelo sistema [86];
- Incluir a forma como o sistema cumpre com os requisitos regulamentares aplicáveis [86].

Quando se pretende validar um sistema computadorizado já existente, ou que é pouco complexo ou cujo tamanho não é significativo, a ERU e a EF podem ser combinados num único documento [85, 86]. Quando são documentos separados, todos os requisitos descritos na ERU devem ser referenciados na EF [86].

As Folhas de Cálculo Eletrónicas, a ERU e a EF

Tipicamente, as folhas de cálculo eletrónicas que necessitam da ERU e EF são sujeitas à sua combinação num único documento [6, 8, 87]. Neste caso, todo o texto que corresponde à ERU deve ser escrito refletindo a necessidade a ser cumprida, fazendo uso de uma linguagem imperativa,

mencionando o que as folhas de cálculo eletrônicas **devem ser capazes de fazer** [87]. Já a EF, é a resposta dada à necessidade apresentada na ERU, sendo por isso, uma descrição mais detalhada das funcionalidades, devendo ser escrita no presente do indicativo, indicando **o que as folhas de cálculo eletrônicas são capazes de fazer** [87]. Em alguns casos, a EF confirma apenas que o requisito estipulado na ERU será cumprido, e, para outros, a EF irá detalhar como a funcionalidade opera [87].

O documento combinado da ERU/EF deve incluir todos os requisitos que as folhas de cálculo eletrônicas irão necessitar de cumprir, nomeadamente os que estão relacionados com:

- O tipo de informação a ser introduzida (numérica ou textual) [6];
- Os formatos utilizados para a apresentação da informação e as regras aplicáveis à informação numérica (por exemplo, relativamente à forma como é feito o arredondamento) [25];
- Aos intervalos válidos da informação que é introduzida [6];
- As fórmulas, funções lógicas, linguagem de programação e macros que serão utilizados [25];
- Os gráficos que serão necessários apresentar [6];
- Os relatórios que irão ser gerados e que utilizarão informação proveniente das folhas de cálculo eletrônicas [25];
- As medidas de segurança a serem aplicadas às folhas de cálculo eletrônicas [6].

Relativamente ao primeiro tópico mencionado, exemplos incluem, caso a informação seja numérica, se os seus valores são valores reais ou inteiros, positivos ou negativos, entre outros [10]. Caso a informação seja textual e sejam datas, deve-se especificar qual o requisito para o seu formato de apresentação (segundo tópico) e, ainda, se a mesma está limitada a um certo número de caracteres [6].

No que diz respeito ao terceiro tópico mencionado, exemplos incluem o estabelecimento dos limites para parâmetros como o pH, a pureza de um dado composto, entre outros que lhes esteja associado um intervalo teórico [6].

Já relativamente aos cálculos que irão ser executados nas folhas de cálculo eletrônicas, os mesmos devem estar documentados, demonstrando explicitamente toda a expressão que terá de ser implementada nas mesmas [6]. Os parâmetros que são usados pelos mesmos devem também estar documentados, incluindo não só a simbologia atribuída a cada um, como também, a descrição do seu significado [6].

Para funções lógicas complexas ou que envolvem o retorno de vários resultados, devem ser documentados todos os resultados possíveis expectáveis que serão devolvidos pela função [6]. Caso

se utilizam funções *lookup*, devem ser documentados o valor/parâmetro que se pretende procurar, o intervalo de células onde o mesmo é feito, e o vetor que conterá o intervalo de células onde será procurado o valor/parâmetro que corresponderá, em linha, ao valor inicialmente procurado [6, 88].

De referir ainda que caso se recorra à extrapolação, o método usado para tal deve ser mencionado [6].

Especificação da Configuração, do Design e do Módulo

De acordo com a categoria do sistema, o modo como um dado sistema computadorizado desempenhará os requisitos estabelecidos na EF deve ser documentado ou na EC ou na ED [26]. Ambos os documentos detalham o que foi descrito na EF [26].

A **EC** aplica-se aos sistemas computadorizados pertencentes à categoria 4 e descreve como o sistema vai estar configurado de modo a cumprir com os requisitos previamente especificados [26, 77].

Já a **ED** aplica-se aos sistemas computadorizados pertencentes à categoria 5 e descreve como o sistema irá funcionar (vagamente descrito na EF) e como será estruturado e programado [77]. A ED deve contemplar todo o planeamento inerente à estrutura, quer do *hardware*, quer do *software*, havendo assim diferenciação entre Especificação do Design do *Hardware* e Especificação do Design do *Software* (EDS) [26]. Na EDS inclui-se o EM que é um documento que consiste na definição de cada módulo de *software* de modo a que a construção do mesmo, isto é, a sua programação, seja realizada diretamente a partir deste documento [89].

As Folhas de Cálculo Eletrónicas, a EC, ED e EM

Na GAMP 5, aquando da abordagem das folhas de cálculo eletrónicas, não existe distinção entre a EC e ED (e consequentemente, EM) independentemente, quer da categoria atribuída às mesmas (4 ou 5), quer do seu nível de impacto, referindo-se apenas à existência de um único documento, a ED, que, por sua vez, pode ser combinada com a EF e ainda com a ERU [26]. A existência apenas deste documento é também a abordagem adotada pela maioria das publicações que não se baseiam no método estabelecido nesta publicação [6].

Relativamente às folhas de cálculo eletrónicas, a ED deve descrever a forma como irão cumprir com os requisitos estipulados nos documentos de especificação anteriores [6]. Assim, e atendendo que é um documento direcionado para folhas de cálculo eletrónicas complexas, deve explicitar a forma como as macros, linguagem de programação e funções lógicas vão ser construídas de modo a cumprirem com a ERU.

Matriz da Rastreabilidade de Requisitos

De acordo com a FDA e a UE, uma das características mais importantes que uma validação deve possuir é a rastreabilidade [71].

A rastreabilidade permite rastrear todos os requisitos ao longo do ciclo de vida de um dado sistema computadorizado de modo a assegurar que os mesmos estão a ser cumpridos, e que, portanto, todos estão a ser testados na Etapa da Verificação [71, 90]. Para tal, cada requisito é referenciado, quer relativamente ao documento da Etapa da Especificação em que é identificado, quer relativamente ao(s) respetivo(s) teste(s) da Etapa da Verificação estabelecidos no protocolo e cuja execução vai assegurar que o mesmo é cumprido [26, 91]. Em suma, a rastreabilidade é uma característica bidirecional pois permite vincular todos os requisitos à documentação que os originou e ainda vinculá-los aos testes, interligando a Etapa da Especificação à da Verificação e vice-versa [26, 91].

Existem vários métodos que permitam garantir a rastreabilidade, e, de acordo com o ISPE, o mesmo deve ser escolhido tendo por base o risco, a complexidade e a novidade do sistema [26]. Assim, de acordo com a categoria do sistema, maior ou menor será a complexidade associada à rastreabilidade [26]. Para sistemas mais complexos pode ocorrer qualquer um dos seguintes casos [26]:

- Vários requisitos podem ser abrangidos por um único elemento da ED e verificados por apenas um único teste;
- Um único requisito pode ser vinculado a um ou a vários elementos da ED;
- Um único requisito ou um único elemento da ED pode ser verificado por vários testes.

Os métodos mais comuns incluem a MRR, o uso de tabelas realizadas em folhas de cálculo eletrónicas, editores de texto (por exemplo, *Microsoft Word*), ou proceder apenas ao uso de referências entre documentos [26, 71].

Dos métodos apresentados, é importante mencionar a MRR. A MRR é uma matriz que permite rastrear os requisitos através do uso de várias colunas que podem conter a identificação de cada requisito em cada um dos documentos de especificação onde são mencionados, a sua criticidade, a identificação do/s teste/s a que cada requisito será submetido, entre outros aspetos relevantes [26].

Geralmente, a identificação de cada requisito ou teste em cada um dos documentos em que se encontram é feita através da atribuição de um número (único) a cada um de modo a facilitar a sua incorporação na matriz, e consequentemente, a sua leitura e comparação entre os documentos e a matriz [26, 71].

Etapa da Configuração e/ou Programação

No caso das folhas de cálculo eletrónicas, esta é a etapa associada ao desenvolvimento das mesmas de modo a posteriormente poderem ser submetidas à Etapa da Verificação. O desenvolvimento envolve a implementação de todos os requisitos estipulados na etapa anterior, sendo por isso importante que ocorra a construção do *design* da folha de cálculo eletrónica. Este, por sua vez, corresponde quer à forma como a informação vai ser organizada e estruturada, quer à forma como a mesma vai ser apresentada esteticamente [8]. Um bom *design* é aquele que [8]:

- Reduz o número de erros durante o desenvolvimento;
- Permite uma maior facilidade em manter, adaptar ou alterar posteriormente;
- Permite uma maior facilidade de verificação das fórmulas, funções lógicas e linguagem de programação caso seja utilizada.

Durante esta fase, deve-se ter em especial atenção ao desenvolvimento das fórmulas, funções lógicas, macros e linguagem de programação e ainda ao referenciamento das células de modo a minimizar o mais possível a ocorrência de erros.

Aquando do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas existem critérios que podem ser seguidos pela pessoa responsável por tal de modo a minimizar a ocorrência de erros por parte do mesmo, como também, a facilitar a compreensão das mesmas por parte dos utilizadores finais, contribuindo de igual forma para que o mesmo não cometa erros. Esses critérios estão apresentados no Anexo A.

Etapa da Verificação

O objetivo da realização da Etapa da Verificação é de demonstrar que as folhas de cálculo eletrónicas desenvolvidas são válidas para o uso que se pretende que tenham e que estão instaladas e funcionam como é expectável e foi descrito nos documentos de especificação [8, 92]. Visto que um dos principais e mais comuns objetivos das folhas é realizar cálculos, no que lhes diz respeito, deve ser demonstrado que os resultados que se pretendem obter a partir de informação que é processada através dos mesmos são alcançados de uma forma correta e reproduzível [8]. Assim, recorre-se à realização de testes que, consoante os resultados obtidos, permitem avaliar a conformidade ou não conformidade das mesmas em relação a critérios de aceitação previamente estabelecidos. Cada requisito estipulado nas especificações deve ter pelo menos um teste associado, devendo esta associação estar explícita na MRR [6].

A Etapa da Verificação deve basear-se num protocolo que deve ser previamente elaborado e que contenha os testes a serem realizados, os resultados expectáveis e os critérios de aceitação.

O ato de documentar é muito importante na Etapa da Verificação visto que providencia um grau de evidência que permite a qualquer pessoa chegar às mesmas conclusões que os responsáveis pela realização da verificação obtiveram [6]. Assim, deve-se realizar capturas de ecrã e impressões como evidências [6].

Testagem da Instalação

De acordo com a GAMP 5, a Testagem da Instalação, também denominada como QI, tem como principal objetivo demonstrar através de testes que um dado *software* ou *hardware* estão instalados e configurados corretamente, sendo transversal a todas as categorias [26]. No que diz respeito às folhas de cálculo eletrónicas, a Testagem da Instalação tem como principal objetivo assegurar que todas as medidas relativas à instalação das mesmas no local pretendido foram implementadas corretamente [25].

Em primeiro lugar, é importante garantir que as folhas de cálculo eletrónicas se encontram guardadas num local seguro e controlado [8]. Para tal, deve-se verificar e demonstrar que todas as medidas de segurança e de restrição da acessibilidade, que evitam qualquer alteração não autorizada ao local (pasta) ou ao ficheiro que contém as folhas de cálculo eletrónicas, estão implementadas e funcionam corretamente. Além disso, é importante que os utilizadores executem o ficheiro apenas através do modo de leitura, e, como tal, deve verificar-se a sua correta implementação e de que não pode ser desativado [25].

Em segundo lugar, durante esta etapa deve verificar-se e demonstrar-se que todas as medidas que asseguram o armazenamento de uma cópia de segurança das folhas de cálculo eletrónicas num local seguro, bem como, a sua recuperação e restauração adequada (após eliminação) através dessa cópia, estão implementadas corretamente [6, 90]. No entanto, a testagem deste aspeto pode não ser necessário caso esta operação já tenha sido validada [6].

De modo a garantir que as folhas de cálculo eletrónicas possam ser usadas, é ainda necessário verificar que [8]:

- As mesmas podem ser executadas em computadores diferentes (com configurações semelhantes ou diferentes de *hardware*, de perfis de utilizador, de configurações locais);

- As mesmas podem ser instaladas e executadas usando diferentes versões de *software* (quer do sistema operacional, quer da aplicação das folhas de cálculo eletrónicas como o *Microsoft Excel*).

Relativamente ao primeiro tópico, é importante que o mesmo seja verificado, especialmente, quando as folhas de cálculo são guardadas num servidor e são executadas por diferentes utilizadores em diferentes computadores [8]. Em muitas empresas, os computadores que acedem ao servidor podem ter um *hardware* igual ou semelhante, mas o modo como o computador está configurado pode ser diferente (por exemplo, a linguagem do sistema operativo), dependendo da função que cada computador tem na empresa [8]. Neste âmbito, é importante documentar as configurações do *hardware*, quer seja do servidor onde as folhas de cálculo eletrónicas estão colocadas, quer seja do *hardware* dos dispositivos “clientes” do servidor a partir do qual os utilizadores finais têm acesso às mesmas [6]. A informação que deve estar documentada inclui o modelo, tipo, fabricante e número de série do computador e outros aspetos relacionados com a memória, capacidade de armazenamento, dispositivos de interface do utilizador (rato, monitor), periféricos (impressoras), entre outros [6].

Já relativamente ao segundo tópico é importante ser verificado de modo a garantir que não há problemas de compatibilidade durante a utilização das folhas de cálculo eletrónicas. Neste âmbito, é importante documentar a versão dos sistemas operativos do servidor e dos dispositivos “clientes”, incluindo qualquer pacote de atualização [6]. Para o caso particular dos dispositivos “clientes”, a versão da aplicação das folhas de cálculo eletrónicas deve ser documentada, bem como, o nome do fabricante da mesma e a localização física das cópias de segurança [6].

Se se recorrer a soluções providenciadas por terceiros, a configuração do *software* e *hardware* dos mesmos deve ser também documentada [6].

É igualmente importante verificar que os computadores estão devidamente conectados às impressoras que irão imprimir as folhas de cálculo eletrónicas, e que, de facto, a impressão é realizada adequadamente [6].

Por fim, um outro aspeto a ser verificado é se, aquando da abertura e fecho da aplicação das folhas de cálculo eletrónicas, ambas ocorrem sem a apresentação de erros, bem como, o armazenamento de informação para o servidor [6].

Testagem dos Módulos, da Integração, da Configuração e da Funcionalidade

Não existindo diferenciação entre as especificações correspondentes à Testagem do Módulo, da Integração e da Configuração também não há distinção entre estas etapas da verificação. Assim, a testagem dos requisitos estabelecidos na ED consiste numa primeira examinação de que todas as funções lógicas, macros e linguagem de programação foram bem implementadas (transcritas) e, que, portanto, correspondem às descritas no documento [6]. Em suma, a testagem da ED consiste numa primeira verificação de que as folhas de cálculo eletrónicas possuem os seus elementos constituintes implementados devidamente. Assim, entre outros aspetos, deve ser verificado se o referenciamento de células está a ser executado devidamente, bem como, se os números utilizados foram bem transcritos.

No que diz respeito à Testagem da Funcionalidade, esta é definida pelo ISPE como sendo a testagem ou outra verificação do sistema contra as especificações de modo a demonstrar a operação correta da funcionalidade que lhe foi atribuída, em todas as gamas de operação especificadas [26]. Esta definição é muito semelhante à atribuída à QO que corresponde à verificação documentada de que um dado sistema opera de acordo com as especificações anteriormente documentadas e aprovadas em todo o intervalo operacional especificado [26]. Além desta semelhança, ambos verificam o mesmo documento (a EF) e é geralmente considerado que ambos são equivalentes [26, 93].

No que diz respeito às folhas de cálculo eletrónicas, quando é requerida a elaboração da EF e da ERU, é uma prática muito comum também as respetivas etapas que testam os respetivos requisitos se combinarem, neste caso, resultando, respetivamente, numa QO/QD, que na ótica do ISPE, corresponde à combinação da Testagem dos Requisitos e Testagem da Funcionalidade [6, 25]. Como tal, todos os aspetos relativos à testagem das mesmas vão ser abordados em maior detalhe na Testagem dos Requisitos.

Testagem dos Requisitos

A Testagem dos Requisitos é definida pelo ISPE como sendo a testagem ou outra verificação do sistema de modo não só, a demonstrar que o mesmo é adequado para o uso que se pretende que tenha, como também, a aceitar o sistema verificando-se se o mesmo cumpre todos os requisitos especificados [26]. No âmbito das folhas de cálculo eletrónicas, os testes realizados na Testagem dos Requisitos têm como objetivo demonstrar que as folhas de cálculo eletrónicas, no ambiente de trabalho do utilizador, cumprem os requisitos estipulados na EUR [8].

Existem inúmeros testes que podem ser aplicados às folhas de cálculo eletrónicas, recorrendo-se a informação real ou não-real, visto que, o primeiro tipo de informação é geralmente sempre consistente e não permite abranger todos os casos de estudo [8].

Os testes devem ser realizados com um número suficiente de conjuntos independentes e diferentes de informação de modo a demonstrar que a aplicação das folhas de cálculo é capaz de consistentemente alcançar os resultados expectáveis [8]. Este tipo de testes são considerados pelo ISPE como testes de repetibilidade, onde se testa a capacidade, neste caso, das folhas de cálculo eletrónicas realizarem os cálculos da forma pretendida repetidamente [26].

A informação utilizada num único conjunto deve também ser distinta entre si, pois, por exemplo, se se pretender calcular a média de um conjunto de três valores e estes forem iguais, é difícil determinar se o resultado obtido está a contabilizar a totalidade das três células correspondentes visto que este é o mesmo quer se use apenas, um, dois ou três valores [92]. Assim, se se optar por usar um conjunto de três valores distintos, é possível detetar com maior facilidade erros resultantes da incorreta referenciação de células [92].

No que diz respeito à verificação da conformidade dos valores obtidos, existem dois tipos de testes que podem ser executados: Teste Positivos e Testes Negativos.

Os **Testes Positivos** são testes que têm como objetivo verificar que, a partir da informação que é introduzida, as fórmulas, funções lógicas, macros, linguagem de programação e funcionalidades originam os resultados corretos, e, excetuando as fórmulas, deve testar-se todas as respostas possíveis que podem ser devolvidas [6, 94, 95].

Já os **Testes Negativos** são testes que fazem uso da introdução de informação não válida (incorreta) de modo a originar resultados que resultam dessa não conformidade [94]. Com este tipo de testes é possível assegurar que com a introdução deste tipo de informação, as folhas são capazes de gerir esta informação não resultando na ocorrência de falhas ou na obtenção de resultados falsos [94]. Estes testes estão associados à existência de restrições para a informação que é introduzida, estabelecidos através das funcionalidades disponibilizadas pela própria aplicação, nomeadamente e no caso do *Microsoft Excel*, a funcionalidade associada à validação de dados. A testagem consiste na escolha de dados (geralmente não-reais) que irão ser introduzidos nas folhas de cálculo eletrónicas e que não cumprem com as restrições implementadas, de tal modo que, que se estas estiverem implementadas devidamente, ocorrerá o aviso de que os resultados obtidos são inaceitáveis ou impossíveis [8]. Deve assim:

- Inserir-se texto ou outros caracteres numa célula que só permite a inserção de números [8];
- Inserir-se números reais em células que só permitem números inteiros [8];

- Inserir-se números negativos em células que só permitem números positivos [94];
- Inserir-se um número de casas decimais maior do que é permitido [8];
- Inserir-se valores que não estão incluídos no intervalo definido nas funções lógicas, linguagem de programação e funcionalidades [8];
- Se for necessária uma sequência para a introdução da informação ou se não for permitido a existência de células por preencher, testar preencher pela ordem errada ou não preencher células [94].

Um outro tipo de teste é os associados à determinação da exatidão de modo a verificar se os cálculos continuam a ser exatos quando valores muito grandes ou muito pequenos são inseridos [25].

Podem ainda ser realizada uma repetição de testes recorrendo a dados reais de modo a verificar se existe, quer um funcionamento defeituoso decorrentes de um processo iterativo, quer valores que não são corretamente eliminados no fim da execução de um dado ciclo iterativo (associado por exemplo à linguagem de programação, quando aplicada) [8].

O critério de aceitação da maioria destes testes mencionados baseia-se na comparação do resultado obtido na folha de cálculo eletrónica com o resultado obtido através de um outro meio que não a mesma, sendo o mais usual, o recurso a uma calculadora [8, 25]. O resultado obtido por ambos os meios deve ser idêntico (podendo variar devido ao arredondamento das casas decimais) [25].

Relativamente às macros, estas requerem uma verificação mais extensa visto que as folhas de cálculo eletrónicas que as contêm pertencem à categoria 5, tal como a linguagem de programação quando utilizada [92]. As macros e a linguagem de programação são bastante propensas à existência de erros de lógica devido à sua maior complexidade [92].

A testagem das macros normalmente engloba testes do tipo “caixa preta” em que os dados introduzidos são comparados com os obtidos, testando-se todos os principais caminhos e passos inerentes às macros [92].

Se forem utilizadas macros com o objetivo de criar interfaces para os utilizadores, os elementos das mesmas como botões, *drop down menus*, caixas de texto, entre outros, devem ser verificados para assegurar tudo foi implementado devidamente [6].

Além das medidas de segurança testadas na Testagem de Instalação, existem ainda outras que devem ser testadas na Testagem dos Requisitos. Esses aspetos estão relacionados com as funcionalidades disponibilizadas pela própria aplicação já anteriormente mencionados que permitem:

- Proteger todas as células que não podem ser modificadas por pessoas não autorizadas a tal, nomeadamente os utilizadores finais (geralmente, células que contém fórmulas e funções lógicas);
- Proteger cada folha de cálculo eletrónica na sua totalidade (que permite ativar a proteção do tópico anterior);
- Proteger o livro contra a eliminação, adição, ocultação ou modificação das folhas de cálculo eletrónicas.

Assim, é importante testar que todas as células que não possam ser modificadas por pessoas não autorizadas a tal estão devidamente protegidas [94]. O mesmo é aplicável às células que possam ser modificadas, devendo também ser testadas pois é necessário garantir que onde é necessário introduzir informação, o mesmo possa ser executado. Além disso, deve testar-se de igual forma que não é possível a inserção ou eliminação de linhas ou colunas [96].

Visto que as funcionalidades relativas a estas medidas de segurança podem ser utilizadas com o recurso a uma palavra-passe conferindo um nível de segurança maior, deve-se testar que a inserção correta ou incorreta da mesma origina os resultados expectáveis (desproteção e manutenção da proteção das folhas de cálculo eletrónicas) [96].

O critério de aceitação destes testes é não ser permitido qualquer alteração relativamente a estes aspetos na ótica do utilizador final [96]. De referir ainda que devem ser feitas capturas de ecrã com as mensagens apresentadas que devem depois ser incorporadas no documento que contém o teste em causa [96].

Na Testagem dos Requisitos deve ser ainda testada a integração de soluções provenientes de terceiros nas folhas de cálculo eletrónicas [6].

Os testes devem ser documentados, nomeadamente, através da captura de ecrã das folhas de cálculo eletrónicas onde devem estar apresentados, quer os valores introduzidos e obtidos nas mesmas, quer todas as fórmulas, funções lógicas e linguagem de programação desenvolvidas [8, 25].

Etapas da Reportação

Nesta etapa deve ser realizado um RV que sumarie todas as conclusões retiradas da Etapa da Verificação, nomeadamente, sumariar os resultados obtidos dos testes, descrever os desvios identificados e as soluções apropriadas a serem aplicadas [6]. O documento deve ainda referir se a empresa considera que a validação das folhas de cálculo está completa e se cumpre com as políticas e procedimentos da empresa e ainda regulamentações para o uso que se pretende que tenham [6].

A aprovação final do RV significa que as folhas de cálculo eletrónicas são aceites como válidas e que podem ser libertadas para utilização [6].

É ainda importante elaborar um inventário que inclua todas as folhas de cálculo eletrónicas [94]. O mesmo deve incluir as seguintes informações:

- Nome da folha de cálculo eletrónica e a identificação que lhe foi atribuída [94];
- Número da versão em vigor [94];
- Estado de validação [25];
- Localização da folha de cálculo eletrónica [94];
- Área de utilização [94];
- Responsável [94].

Libertação das Folhas de Cálculo Eletrónicas

Como referido, depois da aprovação do RV, as folhas de cálculo eletrónicas são libertadas para utilização por parte dos utilizadores finais no seu ambiente de trabalho [8]. Qualquer modificação das folhas de cálculos posterior à sua libertação deve cumprir com os procedimentos estabelecidos na Gestão de Alterações estipulados pela empresa [8].

Outras Atividades

Procedimentos Operacionais Padrão e Formação dos Utilizadores Finais

Deve ser elaborado um Procedimento Operacional Padrão que inclua informação acerca do modo de desenvolvimento e de utilização das folhas de cálculo eletrónicas [8]. Deve ser ainda providenciada formação aos utilizadores finais [8].

Gestão de Alterações

Como referido, qualquer alteração que seja necessária realizar às folhas de cálculo eletrónicas devem ser submetidas ao processo de Gestão de Alterações, quer a mesma se deva à existência de algum erro não detetado aquando da Etapa da Verificação e que necessite de ser corrigido, quer por outro motivo que a justifique [8]. No caso da necessidade de alteração para correção de um erro, é importante avaliar a criticidade do erro detetado através da comparação dos resultados obtidos antes e depois da correção sendo por isso importante que as folhas de cálculo eletrónicas pertencentes a revisões antigas não sejam eliminadas, devendo ser armazenadas num local adequado de tal forma que os utilizadores finais não as utilizem, permitindo assim a sua consulta sempre que for necessário consultar algum aspeto [8, 94].

Se tiver de ser implementada uma alteração proposta, deve ser feita uma análise do risco de modo a decidir se é necessário a realização de testes, e caso seja, quantos testes adicionais serão necessários (qual a extensão da testagem) [8].

Como mencionado, pode haver a necessidade ou não de realização de testes às alterações realizadas. Um exemplo da não necessidade de realização de testes adicionais é o caso de a alteração ser realizada a constantes presentes em dadas células e que são referenciadas em fórmulas ou funções lógicas, sendo apenas necessário realizar a alteração, mudar o número da revisão da folha de cálculo e libertá-la para uso [8]. Já uma alteração a nível da estrutura das fórmulas, funções lógicas e linguagem de programação pode requerer testes adicionais [8]. Um exemplo é o caso de ser necessário aumentar o número de células referenciadas nas mesmas [8].

Caso ocorra alguma alteração a nível do *software* ou do *hardware* é importante verificar se as folhas de cálculo eletrónicas foram afetadas, podendo-se para tal, recorrer à informação utilizada e documentada na Etapa da Verificação e verificar se os resultados obtidos são os mesmos [97].

Realização de Cópias de Segurança

Devem ser realizadas cópias de segurança regularmente [95].

Revisão Periódica / Revalidação

Deve ser feita uma revisão periódica/revalidação às folhas de cálculo eletrónicas [95].

3. Metodologia

3.1 As Folhas de Cálculo Eletrónicas dos Produtos Acabados e de Estabilidade dos Laboratórios Vitória, S.A.

No LCQ dos Laboratórios Vitórias, S.A., as folhas de cálculo eletrónicas são muito utilizadas nas mais variadas atividades que lhe são inerentes, recorrendo-se para tal à aplicação do *Microsoft Excel*.

No âmbito desta dissertação importa abordar as folhas de cálculo eletrónicas que estão relacionadas com os ensaios Físico-Químicos realizados aos produtos acabados³ e de estabilidade⁴ desta empresa.

Cada produto acabado está associado a um ficheiro da aplicação do *Microsoft Excel* que contém as folhas de cálculo eletrónicas correspondentes aos ensaios a serem realizados ao mesmo e que está colocado numa pasta na rede local da empresa que apenas é acedida pelos dispositivos “clientes” do LCQ. Caso a esse produto acabado estejam associados ensaios de estabilidade, o mesmo também estará associado a um outro ficheiro que contém as folhas de cálculo eletrónicas correspondentes a cada um dos ensaios e que está colocada noutra pasta da rede local. De salientar que os ensaios relativos ao produto acabado são os mesmos que são aplicados ao mesmo produto em estabilidade, apesar de, nem todos os ensaios serem realizados, e de, os seus critérios de aceitação poderem alterar. De referir que estas folhas de cálculo eletrónicas mencionadas são utilizadas como *templates*, ou seja, é a partir das mesmas que são originadas novas folhas de cálculo eletrónicas onde é introduzida informação pelo analista para a obtenção de resultados e que são depois armazenadas eletronicamente noutras pastas da rede local e também impressas. Os analistas modificam, no entanto, o nome dos ficheiros que contém as novas folhas de cálculo eletrónicas de modo a incluírem o lote do produto que está a ser analisado.

As folhas de cálculo eletrónicas do produto acabado e de estabilidade têm três principais finalidades:

- No caso de alguns ensaios (raros), apenas o registo de informação (sem realização de cálculos);
- Processamento da informação introduzida através de cálculos;

³ **Produto Acabado:** produto que no final da sua manufaturação irá ser submetido a ensaios analíticos específicos do mesmo de modo a verificar a sua conformidade relativamente aos critérios de aceitação estipulados e que determinam a sua libertação para o mercado.

⁴ **Produto de Estabilidade:** produto que vai ser analisado de modo a determinar se a sua qualidade se mantém ao longo do tempo sob a influência de certos fatores, como a humidade e temperatura.

- Armazenamento da informação, quer tenha apenas sido registada, quer tenha sido processada, no formato eletrónico e impresso.

Como mencionado, a informação é introduzida manualmente nas folhas de cálculo eletrónicas pelos analistas do LCQ, resultante dos ensaios realizados. Já a informação que é obtida nas mesmas pode ter dois objetivos:

- Comparar com os critérios de aceitação estipulados para um dado produto e avaliar a conformidade do mesmo de modo a ser libertado para o mercado;
- Ser inserida em equipamentos (por exemplo, HPLC e espectrofotómetro), de modo a que estes devolvam novos resultados que serão depois analisados para se concluir acerca da conformidade do produto de acordo com os critérios de aceitação.

As fórmulas contidas nas folhas de cálculo eletrónicas estão explicitadas num documento elaborado pela empresa para cada produto, sendo a partir do mesmo que o desenvolvimento das mesmas se baseia. As fórmulas presentes incluem fórmulas simples (que contêm apenas o referenciamento de células e valores numéricos) e funções lógicas de uma complexidade considerável (encadeadas), nomeadamente, as funções “SE”, “E” e “OU”, bastante utilizadas. Nenhuma utiliza linguagem de programação VBA nem macros e não é necessário o referenciamento de células pertencentes a ficheiros diferentes visto que cada ficheiro representa um produto, não havendo correlação entre a informação.

Além das fórmulas estarem escritas nas folhas de cálculo eletrónicas tal como são apresentadas no documento mencionado, as mesmas possuem ainda outras informações provenientes do documento com o intuito de não só, informar os analistas, como também de ficarem registadas, quer via eletrónica, quer nas folhas impressas. Informação acerca dos critérios de aceitação do ensaio, das amostras, das soluções padrão, das diluições a serem efetuadas quando necessárias e das fórmulas utilizadas nos cálculos são exemplos.

Todas as folhas de cálculo eletrónicas contêm ainda:

- O nome do produto e do ensaio a que a folha de cálculo eletrónica se refere;
- Uma célula onde é inserido o lote do produto que está a ser analisado;
- A data atualizada ao momento;
- Uma célula para que o analista que realizou o ensaio presente numa dada folha de cálculo eletrónica se possa identificar, por exemplo, através da inicial que lhe foi atribuída;
- Uma célula onde são inseridas observações, quer por parte da pessoa responsável pelo desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas de modo a informar o analista, quer por parte do analista, mas, apenas quando as mesmas são impressas;

- Apesar de forma inconsistente, o logotipo da empresa e o caminho do ficheiro que o permite localizar na rede local.

Em alguns produtos (raros) recorre-se à construção de um gráfico que serve como base de uma regressão linear a ser executada por uma funcionalidade disponibilizada pelo *Microsoft Excel* para tal e que o analista tem de acionar. Para que a mesma funcione devidamente, a folha de cálculo eletrónica tem de estar obrigatoriamente desprotegida.

Apesar de pouco frequente, é ainda utilizada a funcionalidade da formatação condicional em células com valores inseridos ou obtidos de cálculos e aos quais está associado um intervalo correspondente ao critério de aceitação estipulado para os mesmos.

A empresa possui ainda um sistema de *backup* que abrange todas as pastas e ficheiros que estão presentes na rede local, sendo possível a partir do mesmo recuperar uma versão antiga de uma pasta ou ficheiro ou recuperá-los na sua totalidade caso tenham sido eliminados.

De referir ainda que apenas duas das três medidas de segurança disponibilizadas pela aplicação através das suas funcionalidades estão implementadas, que permitem proteger as células e cada uma das folhas de cálculo eletrónicas.

As folhas de cálculo eletrónicas dos produtos acabados e de estabilidade do LCQ não estão validadas e possuem erros que devem ser corrigidos, nomeadamente, a nível dos cálculos, do referenciamento de células e da informação que é apresentada aos analistas. Além disso, apresentam falhas no que diz respeito ao modo de organização e apresentação da informação, sendo pouco consistentes.

Outros aspetos que também são motivo de consideração relativamente a estas folhas de cálculo eletrónicas e que estão relacionados com os requisitos das entidades reguladoras são:

- Falta de medidas de segurança e de restrição relativamente a certas ações que podem ser realizadas a nível das duas pastas inseridas na rede local da empresa e dos seus ficheiros que contêm as folhas de cálculo eletrónicas;
- Não utilização do modo de leitura nos ficheiros e da terceira medida de segurança disponibilizada pela aplicação que permite proteger o livro;
- Falta de medidas que assegurem a confidencialidade da informação;
- Não existência de rastreabilidade das folhas de cálculo eletrónicas, não existindo um controlo do número da revisão das mesmas, do que é alterado, por quem e quando;
- Não mencionamento do número da revisão do documento a partir das quais as folhas de cálculo eletrónicas são elaboradas.

- Falta de medidas de impeçam o repúdio ou a falsificação da identidade quando se atribui uma identificação nas folhas de cálculo eletrónicas.

Com efeito, as folhas de cálculo eletrónicas mencionadas têm de ser submetidas à validação pois é imperativo que todas as falhas sejam colmatadas de modo a que:

- Cumpram com os requisitos estipulados pelas entidades reguladoras;
- Cumpram com os critérios para o desenvolvimento de folhas de cálculo eletrónicas, incluídos no Anexo A;
- Seja garantido que os resultados obtidos a partir das mesmas são corretos e fidedignos, não resultando, quer na libertação de um produto que efetivamente não está conforme, quer na sua retenção quando está conforme, quer na introdução de informação incorreta nos equipamentos, prejudicando o ensaio e as conclusões que serão retiradas do mesmo.

Por fim, é de referir que o método utilizado no LCQ para a validação de folhas de cálculo eletrónicas não é o mais adequado pois apenas consiste na introdução de um único conjunto de valores nas mesmas para que os cálculos sejam efetuados e sejam obtidos valores que são comparados com os resultados obtidos através de uma calculadora. Cada folha de cálculo eletrónica com os valores introduzidos e os resultados obtidos é posteriormente impressa e registado manualmente na mesma os resultados obtidos pela calculadora. Desta forma, além de não ser utilizado um maior número de conjuntos de valores que asseguram uma maior fiabilidade dos resultados, não são testados outros aspetos importantes, como por exemplo, o correto ou incorreto referenciamento de células (que podem ou não estar envolvidas em cálculos) e as funcionalidades que permitem proteger as folhas de cálculo eletrónicas e as suas células. Assim, é importante implementar um método adequado cuja testagem das folhas de cálculo eletrónicas seja mais pormenorizada e, portanto, completa.

3.2 Critérios Gerais Para o Desenvolvimento das Folhas de Cálculo Eletrónicas

Dos critérios para o desenvolvimento de folhas de cálculo eletrónicas apresentados no Anexo A, considerou-se os que melhor se aplicam às folhas de calculo eletrónicas do LCQ dos Laboratórios Vitória, S.A. de modo a serem implementados consistentemente em todas antes de se proceder à sua validação.

Da totalidade dos critérios apresentados no Anexo A, seleccionou-se aqueles que permitem uma comparação objetiva e que possam ser demonstrados com exemplos de modo a se comparar as

folhas de cálculo eletrônicas antes e depois das correções efetuadas de modo a se concluir acerca da sua melhoria.

3.3 Método de Validação das Folhas de Cálculo Eletrônicas

O método utilizado nesta dissertação para a validação das folhas de cálculo eletrônicas dos produtos acabados e de estabilidade dos Laboratórios Vitória, S.A. é o estabelecido pelo ISPE na GAMP 5, já mencionado em detalhe no Capítulo 2. Assim, importa mencionar as considerações feitas relativamente aos seus três aspetos mais importantes, mencionados de seguida.

3.3.1 Categorização das Folhas de Cálculo Eletrônicas

Para a categorização das folhas de cálculo eletrônicas foi considerada a Tabela 2.1, tendo sido ainda considerado que as folhas de cálculo eletrônicas que utilizam a funcionalidade da formação condicional se enquadram na categoria 4 visto que existe um aumento da complexidade das mesmas por ser necessário realizar testes adicionais que verifiquem o seu uso correto e que não são necessários numa folha de cálculo eletrônica pertencente à categoria 3. Estes testes pretendem essencialmente verificar que:

- O referenciamento das células utilizado na funcionalidade está correto;
- Os operadores matemáticos utilizados na funcionalidade estão corretos;
- As cores associadas à aprovação ou rejeição de um dado valor por ele pertencer ou não ao intervalo especificado estão atribuídas corretamente.

No caso das folhas de cálculo eletrônicas do LCQ dos Laboratórios Vitória, S.A., essencialmente, considera-se que as que possuem as seguintes características pertencem às categorias:

- **Categoria 3:** utilizadas apenas para registo de informação não sendo realizados cálculos, ou, que contenham fórmulas simples (apenas utilização de células referenciadas e valores numéricos);
- **Categoria 4:** utilizam a funcionalidade da formatação condicional, ou, funções lógicas simples (apenas utilização de uma função lógica);
- **Categoria 5:** utilizam funções lógicas complexas (encadeadas).

Por fim, é de referir que a aplicação do *Microsoft Excel* pertence à categoria 1 e que as folhas de cálculo eletrônicas dos produtos acabados e de estabilidade abrangem as três categorias.

3.3.2 Análise do Risco

Para a realização da análise do risco às folhas de cálculo eletrónicas foi considerado o método utilizado pela empresa baseado na FMEA (qualitativa) por ser bastante adequado para esta temática. Tendo os conceitos base já sido mencionados no Capítulo 2, importa mencionar os aspetos deste método aplicados à temática desta dissertação.

Nível de Probabilidade

O Nível de Probabilidade (NP) é a medida da probabilidade de ocorrência de consequências pejorativas se os perigos se materializarem. As consequências incluem:

- Obtenção de resultados incorretos;
- Falha na garantia da segurança da informação;
- Falha na garantia da integridade da informação;
- Falha na garantia da acessibilidade à informação;
- Falha na garantia da confidencialidade da informação;
- Falha na garantia da rastreabilidade da informação;
- Falha na garantia da não falsificação de identidade;
- Prejuízos para a empresa, nomeadamente, perda de clientes e detrimento da integridade da sua imagem;
- Prejuízos para o utilizador final do fármaco.

A cada nível de probabilidade faz-se atribuir um valor numérico que é quanto maior, quanto maior for a probabilidade de ocorrerem consequências. A Tabela 3.1 apresenta os valores numéricos atribuídos aos níveis do NP e o seu significado.

Tabela 3.1: Níveis de Probabilidade.

Nível de Probabilidade (NP)	(NP)	Significado
Alta	5	A probabilidade de ocorrência de consequências pejorativas é muito elevada.
Média	3	A probabilidade de ocorrência de consequências pejorativas é considerável.
Baixa	1	A probabilidade de ocorrência de consequências pejorativas é reduzida.

Nível de Severidade

O Nível de Severidade (NS) é uma medida da severidade/gravidade das possíveis consequências caso os perigos se materializem. Por outras palavras, avalia o impacto das consequências.

É de referir que a ocorrência de um dado perigo não implica a ocorrência de todas as consequências, isto é, por exemplo, a ocorrência de um dado perigo pode resultar na obtenção de resultados incorretos e afetar negativamente a empresa e o utilizador final do fármaco, mas, a integridade e a segurança da informação não serem colocadas em causa, estando-se, portanto, apenas a avaliar três consequências das cinco em que as duas restantes não são aplicáveis a este caso.

Os vários níveis de severidade das consequências identificadas estão apresentados na Tabela 3.2, assim como, o valor numérico e significado atribuído a cada um deles.

Tabela 3.2: Níveis de Severidade.

		Consequências				
Nível de Severidade (NS)	NS	Conformidade dos resultados obtidos	Segurança da informação	Integridade da informação	Acessibilidade da informação	Confidencialidade da informação
Muito Severo	8	A conformidade dos resultados obtidos está totalmente comprometida.	A segurança da informação está totalmente comprometida.	A integridade da informação está totalmente comprometida.	A acessibilidade à informação está totalmente comprometida.	A confidencialidade da informação está totalmente comprometida.
Severo	4	A conformidade dos resultados obtidos está consideravelmente comprometida.	A segurança da informação está consideravelmente comprometida.	A integridade da informação está consideravelmente comprometida.	A acessibilidade à informação está consideravelmente comprometida.	A confidencialidade da informação está consideravelmente comprometida.
Pouco Severo	2	A conformidade dos resultados obtidos está comprometida, mas, a um nível aceitável, podendo ser melhorada, ou, não está comprometida de todo.	A segurança da informação está comprometida, mas, a um nível aceitável, podendo ser melhorada, ou, não está comprometida de todo.	A integridade da informação está comprometida, mas, a um nível aceitável, podendo ser melhorada, ou, não está comprometida de todo.	A acessibilidade da informação está comprometida, mas, a um nível aceitável, podendo ser melhorada, ou, não está comprometida de todo.	A confidencialidade da informação está comprometida, mas, a um nível aceitável, podendo ser melhorada, ou, não está comprometida de todo.

Tabela 3.2: Níveis de Severidade (continuação).

		Consequências			
Nível de Severidade (NS)	NS	Rastreabilidade da informação	Falsificação de identidade	Prejuízos para a empresa	Prejuízos para o utilizador final do fármaco
Muito Severo	8	A rastreabilidade da informação está totalmente comprometida.	A integridade da identidade está totalmente comprometida.	A imagem da empresa é afetada com muita gravidade. A perda de clientes é bastante significativa.	O utilizador final do fármaco é afetado com muita gravidade.
Severo	4	A rastreabilidade da informação está consideravelmente comprometida.	A integridade da identidade está consideravelmente comprometida.	A imagem da empresa é consideravelmente afetada. A perda de clientes é considerável.	O utilizador final do fármaco é consideravelmente afetado.
Pouco Severo	2	A rastreabilidade da informação está comprometida, mas, a um nível aceitável, podendo ser melhorada, ou, não está comprometida de todo.	A integridade da informação está comprometida, mas, a um nível aceitável, podendo ser melhorada, ou, não está comprometida de todo.	A imagem da empresa não é afetada. Não existe perda de clientes.	O utilizador final do fármaco não é afetado.

Como se pode observar pelas Tabelas 3.1 e 3.2, a escala numérica do NS é muito superior à do NP, justificado pelo fator consequências assumir uma maior relevância na valorização.

Nível de Risco e Nível de Intervenção

O Nível de Risco (NR) é determinado em função do produto entre o NP e o NS, isto é, $NR = NP \times NS$. A Tabela 3.3 representa a análise conjunta dos dois tipos de níveis mencionados que resulta no NR.

Tabela 3.3: Obtenção dos Níveis de Risco a partir do NP e NS.

NS \ NP	Baixa	Média	Alta
Pouco Severo			
Severo			
Muito Severo			

Como é possível observar na Tabela 3.3, existem três níveis de risco sendo que cada um tem atribuído um intervalo de valores numéricos, resultantes do produto dos valores numéricos do NP e do NS.

A partir da determinação do NR é possível associar um NI correspondente que tem como principal objetivo estabelecer a prioridade de intervenção através de medidas preventivas em relação ao perigo. Assim, havendo três níveis de risco existem de igual forma três níveis de intervenção sendo que, quanto maior o nível de risco maior a necessidade de intervenção. Todos estes factos estão constatados na Tabela 3.4.

Tabela 3.4: Níveis de Risco e de Intervenção.

Nível de Risco (NR)	Nível de Intervenção (NI)	Significado
20 - 40	I	É necessária uma intervenção urgente visto que se está perante um perigo muito crítico.
8 - 12	II	É necessária uma intervenção de modo a corrigir e a adotar medidas de controlo, mas, de uma forma não tão urgente visto que o perigo não é tão crítico.
2 - 6	III	Não é necessária uma intervenção urgente ou não é de toda necessária uma intervenção visto que o perigo possui uma criticidade reduzida.

3.3.3 Selecção da Abordagem da Validação

Categorizadas as folhas de cálculo eletrónicas utilizadas no LCQ, para a selecção da abordagem a seguir para a validação das mesmas e, segundo o Capítulo 2, é necessário ainda avaliar o seu impacto geral na segurança dos utilizadores finais dos produtos, na integridade da informação e na qualidade do produto.

De acordo com o que foi mencionado no Capítulo 3, conclui-se que as folhas de cálculo eletrónicas estão associadas a um **impacto elevado**, pois, as mesmas contêm informação que é utilizada para decisão da libertação dos produtos para o mercado, podendo prejudicar a segurança dos utilizadores finais dos produtos se as mesmas não estiverem desenvolvidas devidamente e os erros não forem detetados.

Apesar de a utilização das folhas de cálculo eletrónicas dos produtos acabados e de estabilidade no LCQ não afetarem a qualidade do produto visto que esta é inerente ao processo de fabrico e analisada posteriormente, a integridade da informação nelas contida pode estar em causa visto que se as mesmas não tiverem as devidas medidas implementadas (por exemplo, o modo de leitura), facilmente é possível modificar a informação, e, assim, não é possível garantir que a informação que foi originalmente guardada é a mesma que é posteriormente consultada e, portanto, que os resultados são fidedignos, justificando também o elevado grau de impacto.

Tendo em conta o elevado impacto e as categorias, a abordagem para a validação está apresentada na Tabela 3.5.

Tabela 3.5: Abordagem para a validação das folhas de cálculo eletrónicas do LCQ dos Laboratórios Vitória, S.A.

Impacto	Elevado	Elevado	Elevado
Complexidade	Elevada	Média	Baixa
ERU	R	R	R
EF	R	R	R
ED	R	R	NA

4. Apresentação e Discussão dos Resultados Obtidos

4.1 A Frequência das Categorias das Folhas de Cálculo Eletrónicas

A Tabela 4.1 apresenta quer o número de ficheiros visualizados de acordo com o tipo de produto, quer o número de folhas de cálculo eletrónicas visualizadas de acordo com o tipo de produto e com as categorias.

Tabela 4.1: Número de folhas de cálculo eletrónicas dos produtos acabados e de estabilidade visualizadas por categoria e por tipo de produto e número de ficheiros visualizados por tipo de produto.

	Número de Ficheiros	Número de Folhas de Cálculo Eletrónicas Por Categoria			
		Categoria 3	Categoria 4	Categoria 5	Total
Produto Acabados	100	331	122	109	562
Produtos de Estabilidade	76	194	47	26	267
Total	176	525	169	135	829

Como se pode verificar na Tabela 4.1, foram visualizados 176 ficheiros correspondentes a 829 folhas de cálculo eletrónicas: 100 ficheiros pertencentes a produtos acabados e correspondentes a 562 folhas de cálculo eletrónicas, e 76 de estabilidade, correspondentes a 267 folhas de cálculo eletrónicas.

A Tabela 4.1 permite também concluir que o número dos ficheiros relativos aos produtos acabados é maior que os associados aos produtos de estabilidade. Este facto, como já mencionado no Capítulo 3, deve-se a nem todos os produtos acabados serem analisados em estabilidade, contribuindo também para a diminuição do número total de folhas de cálculo eletrónicas dos produtos acabados para os de estabilidade, que, por sua vez, também está associada a alguns ensaios realizados na forma acabada não existirem em estabilidade, sendo as respetivas folhas de cálculo eletrónicas eliminadas.

Um outro aspeto a salientar da Tabela 4.1 é o facto de ocorrer uma redução do número de folhas de cálculo eletrónicas pertencentes à categoria 5 dos produtos acabados para os produtos de estabilidade. Esta redução deve-se a um dos ensaios que é realizado a um número elevado de produtos na forma acabada nunca ser realizado em estabilidade, não existindo, portanto, a respetiva folha de cálculo eletrónica.

4.2 Análise do Risco

Tendo em conta o processo GRQ presente na GAMP 5 e descrito no Capítulo 2, para as folhas de cálculo eletrónicas do LCQ optou-se por realizar a combinação das etapas 1, 2 e 3 por não ser necessária uma avaliação mais detalhada.

Visto que as folhas de cálculo eletrónicas do LCQ cumprem os dois primeiros tópicos apresentados no Subcapítulo 2.4 relativos à determinação de um sistema ser, ou não, regulado pelas BPF, as mesmas são então reguladas pelas BPF, sendo necessária a sua validação.

Na análise do risco foram então identificados os perigos inerentes ao **desenvolvimento** e **utilização** das folhas de cálculo eletrónicas tendo sido depois analisados e avaliados de acordo com o NP e NS que permitiram classificá-los com um dado NR e NI.

4.2.1 Análise do Risco na Ótica do Desenvolvimento das Folhas de Cálculo Eletrônicas

Nesta análise do risco, considera-se os perigos que podem ocorrer aquando do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrônicas, apresentados e avaliados na Tabela 4.2.

Tabela 4.2: Análise do risco na ótica do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrônicas.

Perigos / Possíveis Consequências	NP	NS	NR	NI
1) Perigo: desenvolvimento de folhas de cálculo eletrônicas de complexidade elevada. Possíveis consequências: quanto maior a complexidade das folhas de cálculo eletrônicas, maior a probabilidade de ocorrerem erros aquando do seu desenvolvimento, existindo por isso uma maior probabilidade de se obter resultados incorretos que possam prejudicar a empresa e o utilizador final do fármaco.	5	8	40	I
2) Perigo: desenvolvimento ou alteração das folhas de cálculo eletrônicas por uma pessoa que não possui experiência suficiente ou um conhecimento razoável, ou então, não teve formação sobre o programa que as contém e está autorizada a tais ações. Possíveis Consequências: maior probabilidade do desenvolvimento incorreto das folhas de cálculo eletrônicas, e, portanto, de existirem erros, e consequentemente, uma maior probabilidade de se obter resultados incorretos que possam prejudicar a empresa e o utilizador final do fármaco. O não conhecimento ou a falta de experiência podem ainda resultar na probabilidade das medidas de segurança, integridade e de não falsificação de identidade serem implementadas indevidamente.	5	4	20	I

Tabela 4.2: Análise do risco na ótica do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas (continuação).

Perigos / Possíveis Consequências	NP	NS	NR	NI
<p>3) Perigo: aquando da implementação das medidas que permitem garantir a integridade da informação, quer do livro, quer das folhas de cálculo eletrónicas (no caso do <i>Microsoft Excel</i>, correspondentes a duas funcionalidades do mesmo), a implementação das mesmas, mas, sem recorrer a uma palavra-passe.</p> <p>Possíveis consequências: maior probabilidade de a integridade das folhas de cálculos eletrónicas estar comprometida, pois, a não utilização de palavra-passe permite que qualquer utilizador possa desativar com facilidade as funcionalidades mencionadas.</p>	5	8	40	I
<p>4) Perigo: não armazenamento de cópias de segurança das folhas de cálculo eletrónicas aquando do desenvolvimento das mesmas.</p> <p>Possíveis consequências: a não existência de uma cópia de segurança dos ficheiros que contêm folhas de cálculo eletrónicas pode implicar a impossível recuperação dos mesmos caso tenham sido, ou eliminados acidentalmente/propositadamente, ou modificados e as alterações guardadas acidentalmente, implicando a nova construção/modificação das folhas de cálculo eletrónicas perdidas/alteradas, havendo a probabilidade de ocorrência de erros aquando do desenvolvimento que pode resultar na obtenção de resultados incorretos. Caso a folha de cálculo eletrónica não seja construída de imediato, o utilizador final pode ter de optar por obter os resultados pretendidos por outro meio (por exemplo, manual ou por uma calculadora) que pode possuir uma maior probabilidade de obtenção de resultados incorretos.</p>	5	8	40	I
<p>5) Perigo: não revisão das folhas de cálculo eletrónicas desenvolvidas por uma outra pessoa (ou até mais do que uma) que não a que as desenvolveu antes de ser submetida à validação e à posterior utilização.</p> <p>Possíveis consequências: a revisão das folhas de cálculo eletrónicas por apenas uma pessoa implica uma menor probabilidade da deteção, quer de erros que possam existir, quer do não cumprimento das medidas de segurança, integridade, acessibilidade, rastreabilidade e confidencialidade, que, por sua vez, pode originar resultados incorretos que possam prejudicar a empresa e o utilizador final do fármaco.</p>	3	4	12	II

Tabela 4.2: Análise do risco na ótica do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrônicas (continuação).

Perigos / Possíveis Consequências	NP	NS	NR	NI
6) Perigo: aquando do desenvolvimento, a ocultação de linhas ou colunas nas folhas de cálculo eletrônicas. Possíveis consequências: a ocultação de linhas ou de folhas de cálculo eletrônicas pode resultar na ocultação de informação que esteja contida nas suas células e que seja importante ser apresentada, havendo a probabilidade de o utilizador analisar a informação incorretamente.	5	8	40	I
7) Perigo: aquando do desenvolvimento, a ocultação de informação que está contida em células das folhas de cálculo eletrônicas. Possíveis consequências: ocultação de informação que esteja contida nas suas células e que seja importante ser apresentada, havendo a probabilidade de o utilizador analisar a informação incorretamente.	5	8	40	I
8) Perigo: aquando do desenvolvimento, a existência de um número elevado de células que estão a ser referenciadas noutras células (que contêm fórmulas e/ou funções lógicas) numa mesma folha de cálculo eletrónica. Possíveis consequências: quanto maior o número de células referenciadas numa mesma folha de cálculo eletrónica, maior a probabilidade de ocorrer um referenciamento incorreto durante o desenvolvimento da mesma, e consequentemente, maior a probabilidade de se obter resultados incorretos e que possam prejudicar a empresa e o utilizador final do fármaco.	3	4	12	II

Tabela 4.2: Análise do risco na ótica do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas (continuação).

Perigos / Possíveis Consequências	NP	NS	NR	NI
<p>9) Perigo: aquando do desenvolvimento, a existência de um número elevado de células pertencentes a uma dada folha de cálculo eletrónica que estão a ser referenciadas noutras células (que contêm fórmulas e/ou funções lógicas) pertencentes a outra folha de cálculo eletrónica, ambas pertencentes, no entanto, ao mesmo ficheiro.</p> <p>Possíveis consequências: quanto maior o número de células referenciadas entre folhas de cálculo eletrónicas diferentes, maior a probabilidade de ocorrer um referenciamento incorreto aquando do desenvolvimento, e consequentemente, maior a probabilidade de se obter resultados incorretos e que possam prejudicar a empresa e o utilizador final do fármaco.</p>	3	4	12	II
<p>10) Perigo: aquando do desenvolvimento, a existência de um número elevado de células pertencentes a um dado ficheiro que contém folhas de cálculo eletrónicas que estão a ser referenciadas em células (que contêm fórmulas e/ou funções lógicas) pertencentes a folhas de cálculo eletrónicas pertencentes a outro ficheiro.</p> <p>Possíveis consequências: quanto maior o número de células referenciadas entre folhas de cálculo eletrónicas pertencentes a ficheiros diferentes, maior a probabilidade de ocorrer um referenciamento incorreto aquando do desenvolvimento, e consequentemente, maior a probabilidade de se obter resultados incorretos e que possam prejudicar a empresa e o utilizador final do fármaco.</p>	3	4	12	II
<p>11) Perigo: aquando do desenvolvimento, a existência de um número elevado de hiperligações presentes entre folhas de cálculo eletrónicas pertencentes a um mesmo ficheiro.</p> <p>Possíveis consequências: quanto maior o número de hiperligações presentes entre em folhas de cálculo eletrónicas de um mesmo ficheiro, maior a probabilidade de ocorrer um referenciamento incorreto das mesmas aquando do desenvolvimento, fazendo com que o utilizador acesse à folha de cálculo eletrónica, página eletrónica ou ficheiro errados.</p>	1	2	2	III

Tabela 4.2: Análise do risco na ótica do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas (continuação).

Perigos / Possíveis Consequências	NP	NS	NR	NI
12) Perigo: aquando do desenvolvimento, a existência de um número elevado de hiperligações entre folhas de cálculo eletrónicas pertencentes a ficheiros diferentes. Possíveis consequências: quanto maior o número de hiperligações presentes em folhas de cálculo eletrónicas pertencentes a diferentes ficheiros, maior a probabilidade de ocorrer um referenciamento incorreto das mesmas aquando do desenvolvimento, fazendo com que o utilizador acesse à folha de cálculo eletrónica, página eletrónica ou ficheiro errados.	1	2	2	III
13) Perigo: aquando do desenvolvimento, a ocorrência de referências circulares. Possíveis consequências: obtenção de resultados incorretos que podem prejudicar a empresa e o utilizador final do fármaco.	5	8	40	I
14) Perigo: aquando do desenvolvimento, a ocorrência de erros na transcrição de fórmulas/funções lógicas/linguagem de programação. Possíveis consequências: obtenção de resultados incorretos que podem prejudicar a empresa e o utilizador final do fármaco.	5	8	40	I
15) Perigo: aquando do desenvolvimento, o referenciamento incorreto de células em fórmulas/funções lógicas/linguagem de programação. Possíveis consequências: obtenção de resultados incorretos que podem prejudicar a empresa e o utilizador final do fármaco.	5	8	40	I

Tabela 4.2: Análise do risco na ótica do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas (continuação).

Perigos / Possíveis Consequências	NP	NS	NR	NI
<p>16) Perigo: aquando do desenvolvimento, a existência de hiperligações que se referenciam à folha de cálculo eletrónica, ficheiro ou páginas eletrónicas erradas.</p> <p>Possíveis consequências: o incorreto referenciamento de hiperligações faz com que o utilizador final, estando a visualizar uma dada folha de cálculo eletrónica, não se dirija a outras (quer façam parte do mesmo livro ou de livros diferentes), a páginas eletrónicas ou aos ficheiros pretendidos.</p>	1	2	2	III
<p>17) Perigo: aquando do desenvolvimento, a utilização incorreta da funcionalidade da formatação condicional do <i>Microsoft Excel</i>.</p> <p>Possíveis consequências: a utilização incorreta da funcionalidade mencionada pode induzir em erro o utilizador das folhas de cálculo eletrónicas, levando-o por exemplo, a aceitar um resultado obtido que na realidade está incorreto por o mesmo apresentar uma dada cor que tem como significado a aceitação do mesmo por este estar teoricamente conforme com o que está estipulado. Esta situação pode dever-se, por exemplo, à incorreta atribuição da cor ou à incorreta atribuição dos limites de aceitação do valor obtido na funcionalidade, que faz com que a cor apresentada esteja igualmente errada.</p>	5	8	40	I
<p>18) Perigo: aquando do desenvolvimento, a utilização direta de valores que são mutáveis em fórmulas/funções lógicas de valores em vez da sua colocação em células e do seu posterior referenciamento nas mesmas (de modo aos valores serem mais facilmente alterados sempre que necessário, visto que estão sujeitos a constantes modificações).</p> <p>Possíveis consequências: obtenção de resultados incorretos que podem prejudicar a empresa e o utilizador final do fármaco.</p>	5	8	40	I

Tabela 4.2: Análise do risco na ótica do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas (continuação).

Perigos / Possíveis Consequências	NP	NS	NR	NI
19) Perigo: aquando do desenvolvimento, a cópia de fórmulas/funções lógicas para outras células através do preenchimento automático das mesmas. Possíveis consequências: obtenção de resultados incorretos que podem prejudicar a empresa e o utilizador final do fármaco.	3	4	12	II
20) Perigo: aquando do desenvolvimento, a cópia de folhas de cálculo eletrónicas já existentes dentro do mesmo ficheiro. Possíveis consequências: obtenção de resultados incorretos que podem prejudicar a empresa e o utilizador final do fármaco.	3	4	12	II
21) Perigo: aquando do desenvolvimento, a cópia de folhas de cálculo eletrónicas já existentes entre ficheiros diferentes. Possíveis consequências: obtenção de resultados incorretos que podem prejudicar a empresa e o utilizador final do fármaco.	3	4	12	II
22) Perigo: aquando do desenvolvimento, a não fixação de uma célula que não é alterável e que é referenciada numa célula que contenha uma fórmula/função lógica que se queira copiar para outras células adjacentes. Possíveis consequências: aquando do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas, a não fixação pode resultar numa cópia incorreta de uma dada fórmula/função lógica para outras células.	3	4	12	II
23) Perigo: aquando do desenvolvimento, a não explicitação ou explicitação incorreta das unidades dos parâmetros associados às células aquando do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas. Possíveis consequências: obtenção de resultados incorretos que podem prejudicar a empresa e o utilizador final do fármaco por o utilizador final não saber que valor colocar nas células aquando da utilização das folhas de cálculo eletrónicas.	5	8	40	I

Tabela 4.2: Análise do risco na ótica do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas (continuação).

Perigos / Possíveis Consequências	NP	NS	NR	NI
<p>24) Perigo: aquando do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas, o recurso à união das células.</p> <p>Possíveis consequências: se existirem células unidas, caso seja necessário fazer alterações no futuro, (como por exemplo, inserir linhas ou colunas), a execução das mesmas torna-se menos simples, favorecendo a ocorrência de erros e a obtenção de resultados incorretos que podem prejudicar a empresa e o utilizador final do fármaco.</p>	1	2	2	III
<p>25) Perigo: aquando do desenvolvimento, falha no modo de organização da informação contida nas folhas de cálculo eletrónicas.</p> <p>Possíveis consequências: um modo de organização da informação deficiente pode confundir o utilizador, tendo o mesmo uma maior dificuldade em manipular e interpretar a folha de cálculo eletrónica, favorecendo a ocorrência de erros e a obtenção de resultados incorretos que podem prejudicar a empresa e o utilizador final do fármaco.</p>	3	4	12	II
<p>26) Perigo: aquando do desenvolvimento, falha no modo da apresentação visual da informação contida nas folhas de cálculo eletrónicas.</p> <p>Possíveis consequências: um modo de apresentação visual da informação deficiente pode confundir e distrair o utilizador, tendo o mesmo uma maior dificuldade em manipular e interpretar a folha de cálculo eletrónica, favorecendo a ocorrência de erros e a obtenção de resultados incorretos que podem prejudicar a empresa e o utilizador final do fármaco.</p>	3	4	12	II

4.2.2 Análise do Risco na Ótica da Utilização das Folhas de Cálculo Eletrônicas

Nesta análise do risco, considera-se os perigos que podem ocorrer aquando do período de utilização, quer do programa das folhas de cálculo eletrônicas, quer das próprias, apresentados na Tabela 4.3.

Tabela 4.3: Análise do risco na ótica do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrônicas.

Perigos / Possíveis Consequências	NP	NS	NR	NI
1) Perigo: utilização de um programa de folhas de cálculo eletrônicas que é recente no mercado por parte da empresa. Possíveis consequências: se o programa for recente no mercado e os utilizadores finais e as pessoas responsáveis pela construção das folhas de cálculo eletrônicas não tiverem conhecimento suficiente acerca do mesmo, mesmo que tenham tido formação, existe a probabilidade de o programa ser manipulado incorretamente (pelo menos, enquanto não se sentirem familiarizados com o mesmo), e portanto, de se obter resultados incorretos que possam prejudicar a empresa e o utilizador final do fármaco. Esse não conhecimento ou inexperiência em relação ao programa, pode de igual forma afetar a implementação das medidas de segurança, integridade e de não falsificação de identidade, caso o programa em causa possibilite a implementação das mesmas.	5	4	20	I
2) Perigo: atualização da versão do programa das folhas de cálculo eletrônicas que é utilizado. Possíveis consequências: com a mudança de versão, certas funcionalidades podem deixar de estar incluídas, além de poder haver alterações na forma como as mesmas estão organizadas e são apresentadas, podendo confundir numa primeira instância os utilizadores e os responsáveis pela construção das folhas de cálculo eletrônicas, proporcionando a ocorrência de erros. Caso nem todos os dispositivos sofram a atualização do programa, existindo múltiplas versões do mesmo, pode ocorrer a incompatibilidade de versões, colocando em causa a integridade da informação.	3	4	12	II

Tabela 4.3: Análise do risco na ótica do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas (continuação).

Perigos / Possíveis Consequências	NP	NS	NR	NI
3) Perigo: complexidade de utilização elevada do programa que contém as folhas de cálculo eletrónicas. Possíveis consequências: quanto maior a complexidade de utilização do programa que contém as folhas de cálculo eletrónicas, maior a probabilidade de o utilizador final ou da pessoa responsável pelo desenvolvimento das mesmas o manipular e interpretar incorretamente, existindo, portanto, a probabilidade de se obter resultados incorretos que possam prejudicar a empresa e o utilizador final do fármaco. Esta elevada complexidade pode de igual forma dificultar a implementação das medidas de segurança, integridade e de não falsificação de identidade, caso o programa em causa possibilite a implementação das mesmas.	5	8	40	I
4) Perigo: utilização de folhas de cálculo eletrónicas que não estão adaptadas ao grau de conhecimento que os utilizadores finais detêm acerca da utilização do programa que as contém. Possíveis consequências: ao não conseguir compreender a forma como as folhas de cálculo eletrónicas devem ser utilizadas, existe uma maior probabilidade de o utilizador final manipular e interpretar incorretamente as mesmas, havendo a probabilidade de cometer erros e, portanto, de serem obtidos resultados incorretos que possam prejudicar a empresa e o utilizador final do fármaco.	5	4	20	I
5) Perigo: utilização de um ficheiro que contém folhas de cálculo eletrónicas que tem um tamanho elevado (numa qualquer unidade informática, por exemplo, Megabites). Possíveis consequências: quanto maior for o tamanho do ficheiro, maior é a probabilidade de o ficheiro não ser executado devidamente a nível informático, havendo a probabilidade de a segurança do mesmo, e, portanto, das folhas de cálculo eletrónicas, estar em causa.	1	2	2	III

Tabela 4.3: Análise do risco na ótica do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas (continuação).

Perigos / Possíveis Consequências	NP	NS	NR	NI
6) Perigo: danificação do programa que executa as folhas de cálculo eletrónicas. Possíveis consequências: danificação ou perda de informação contida nas folhas de cálculo eletrónicas ou até das próprias, estando a integridade da informação comprometida.	5	8	40	I
7) Perigo: número elevado de utilizadores das folhas de cálculo eletrónicas. Possíveis consequências: quanto maior o número de utilizadores das folhas de cálculo eletrónicas, maior é a probabilidade de a integridade e segurança da informação e a não falsificação de identidade estarem comprometidas.	3	4	12	II
8) Perigo: número elevado de computadores a partir dos quais as folhas de cálculo eletrónicas são acedidas. Possíveis consequências: quanto maior for o número de computadores a partir dos quais as folhas de cálculo eletrónicas são acedidas, maior é a probabilidade das medidas relacionadas com a garantia da segurança, integridade, acessibilidade e confidencialidade da informação não estarem implementadas devidamente, havendo uma maior probabilidade dos aspetos referidos estarem comprometidos.	3	4	12	II

Tabela 4.3: Análise do risco na ótica do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas (continuação).

Perigos / Possíveis Consequências	NP	NS	NR	NI
<p>9) Perigo: período de utilização expectável das folhas de cálculo eletrónicas elevado, isto é, se se pretende que sejam utilizadas durante um período de tempo considerável no futuro.</p> <p>Possíveis consequências: quanto maior for o tempo expectável de utilização das folhas de cálculo eletrónicas, maior é a probabilidade de terem de sofrer alterações e, consequentemente, de ocorrerem erros aquando da alteração, podendo ocorrer a acumulação dos mesmos ao longo do tempo se não forem detetados e corrigidos devidamente, bem como, a obtenção de resultados incorretos que possam prejudicar a empresa e o utilizador final do fármaco. As medidas que garantem a segurança, integridade, acessibilidade e a rastreabilidade da informação e a não falsificação de identidade podem, de alguma forma, ser comprometidas durante esse tempo e durante as alterações, caso ocorram.</p>	3	4	12	II
<p>10) Perigo: elevado número de vezes que é expectável que as folhas de cálculo eletrónicas sejam alteradas durante o seu período de utilização.</p> <p>Possíveis consequências: quanto maior for o número de alterações que as folhas de cálculo eletrónicas terão de sofrer, maior é a probabilidade de ocorrerem erros aquando da alteração, podendo ocorrer a sua acumulação ao longo do tempo se não forem detetados e corrigidos devidamente, bem como, a obtenção de resultados incorretos que possam prejudicar a empresa e o utilizador final do fármaco. As medidas que garantem a segurança, integridade, acessibilidade e a rastreabilidade da informação e a não falsificação de identidade podem, de alguma forma, ser comprometidas durante esse tempo e durante as alterações, caso ocorram.</p>	3	4	12	II

Tabela 4.3: Análise do risco na ótica do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas (continuação).

Perigos / Possíveis Consequências	NP	NS	NR	NI
11) Perigo: introdução manual de informação (em deterioramento da automática) nas folhas de cálculo eletrónicas, que, por sua vez, vai ser usada posteriormente nos cálculos que as mesmas contêm. Possíveis consequências: a probabilidade da introdução de valores incorretos através da introdução manual é maior do que através da introdução automática, havendo a probabilidade de obtenção de resultados incorretos que possam prejudicar a empresa e o utilizador final do fármaco.	5	8	40	I
12) Perigo: utilização de folhas de cálculo eletrónicas cujas pastas e ficheiros onde estão contidas não estão seguras. Possíveis consequências: possível eliminação ou substituição não autorizada dos mesmos, comprometendo a segurança da informação. Pode ainda ocorrer a adição não autorizada de pastas ou ficheiros aos mesmos.	5	8	40	I
13) Perigo: utilização de folhas de cálculo eletrónicas cujo livro onde estão contidas não está seguro. Possíveis consequências: eliminação de uma ou mais folhas de cálculo eletrónicas contidas num dado ficheiro, comprometendo a integridade da informação.	5	8	40	I
14) Perigo: utilização de folhas de cálculo eletrónicas em que as próprias não estão seguras. Possíveis consequências: eliminação de dados ou fórmulas/funções lógicas contidas em células por parte de pessoas não autorizadas a tal, comprometendo a integridade da informação.	5	8	40	I

Tabela 4.3: Análise do risco na ótica do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas (continuação).

Perigos / Possíveis Consequências	NP	NS	NR	NI
<p>15) Perigo: utilização de folhas de cálculo eletrónicas cuja integridade da informação contida nas mesmas não está garantida.</p> <p>Possíveis consequências: possível substituição do ficheiro por outro semelhante, mas, cuja informação foi modificada; eliminação do ficheiro que contém folhas de cálculo eletrónicas; possível alteração não autorizada da informação que consta nas folhas de cálculo eletrónicas, nomeadamente, dados ou fórmulas/funções lógicas/linguagem de programação; eliminação ou substituição de folhas de cálculo eletrónicas; eliminação não autorizada de linhas ou colunas. Todas estas consequências comprometem a integridade da informação, e, consequentemente, a obtenção dos resultados corretos, podendo prejudicar a empresa e o utilizador final do fármaco.</p>	5	8	40	I
<p>16) Perigo: não existência de rastreabilidade das folhas de cálculo eletrónicas aquando da sua utilização.</p> <p>Possíveis consequências: a ausência da identificação do número da revisão da folha de cálculo eletrónica implica não se saber se a mesma é a mais atual, e, portanto, se é a que deve ser utilizada. Assim, este não conhecimento pode fazer com que os utilizadores finais utilizem qualquer folha de cálculo eletrónica, nomeadamente, folhas com uma revisão antiga que não é suposto serem utilizadas e que podem conter erros que não foram alterados, havendo a probabilidade de se obter resultados incorretos; no caso particular das folhas de cálculo eletrónicas usadas no LCQ dos Laboratórios Vitória, S.A, a ausência do número da revisão da folha “Especificação e Ensaios” implica não se saber, de forma clara e objetiva, se a folha de cálculo eletrónica está construída de acordo com o que está estipulado na revisão mais recente da mesma, podendo a folha de cálculo eletrónica conter informação proveniente de um número de revisão antigo e que ainda não foi alterada, havendo a probabilidade de se obter resultados incorretos; a inexistência de um inventário que contenha todas as folhas de cálculo eletrónicas não permite detetar/rastrear mais facilmente se poderá ter ocorrido a eliminação ou a adição de ficheiros depois da data em que o inventário foi construído. Todas estas consequências comprometem a rastreabilidade da informação.</p>	5	8	40	I

Tabela 4.3: Análise do risco na ótica do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas (continuação).

Perigos / Possíveis Consequências	NP	NS	NR	NI
17) Perigo: utilização de folhas de cálculo eletrónicas em que não é possível correlacionar o ficheiro que contém as mesmas e as folhas de cálculo eletrónicas impressas a partir do mesmo. Possíveis consequências: inexistência de rastreabilidade das folhas de cálculo eletrónicas impressas relativamente aos ficheiros eletrónicos que as originaram.	1	2	2	III
18) Perigo: não acessibilidade às folhas de cálculo eletrónicas por parte dos utilizadores autorizados a tal aquando da sua utilização. Possíveis consequências: a não acessibilidade às folhas de cálculo eletrónicas pode implicar que o utilizador, para obter os resultados pretendidos, tenha de recorrer outros meios (por exemplo, cálculo manual ou por uma calculadora) com uma maior probabilidade de obtenção de resultados incorretos do que se utilizasse as folhas de cálculo eletrónicas. Além disso, a não acessibilidade às folhas de cálculo eletrónicas pode significar que estão a ocorrer problemas informáticos que podem comprometer a integridade das mesmas.	5	8	40	I
19) Perigo: utilização de folhas de cálculo eletrónicas em que não está garantida a confidencialidade da informação contida nas mesmas. Possíveis consequências: roubo de informação crítica e confidencial contida nas folhas de cálculo eletrónicas.	5	8	40	I

Tabela 4.3: Análise do risco na ótica do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas (continuação).

Perigos / Possíveis Consequências	NP	NS	NR	NI
20) Perigo: utilização de folhas de cálculo eletrónicas em que o repúdio da informação é possível. Possíveis consequências: possibilidade de uma dada pessoa poder negar a autenticidade da sua assinatura numa dada folha de cálculo eletrónica.	5	8	40	I
21) Perigo: utilização de folhas de cálculo eletrónicas em que é possível falsificar a identidade caso que estejam assinadas eletronicamente ou tenham atribuída uma identificação, por exemplo, através de iniciais. Possíveis consequências: a alteração, por parte de outrem, da assinatura eletrónica ou da identificação de uma dada pessoa presentes nas folhas de cálculo eletrónicas, estando a não falsificação de identidade comprometida.	5	8	40	I
22) Perigo: utilização de folhas de cálculo eletrónicas que não estão identificadas quanto ao seu estado de validação. Possíveis consequências: o utilizador final não sabe se está a utilizar uma folha de cálculo eletrónica que está validada e que deve ser utilizada, e, portanto, pode estar a utilizar uma folha de cálculo eletrónica que possua erros e que dá origem a resultados incorretos que possam prejudicar a empresa e o utilizador final do fármaco.	5	8	40	I

Tabela 4.3: Análise do risco na ótica do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas (continuação).

Perigos / Possíveis Consequências	NP	NS	NR	NI
<p>23) Perigo: utilização de folhas de cálculo não validadas.</p> <p>Possíveis consequências: utilização de folhas de cálculo eletrónicas que não foram verificadas quanto à existência de erros ou quanto ao cumprimento das medidas de segurança, integridade, acessibilidade, confidencialidade, rastreabilidade e de não falsificação de identidade.</p>	5	8	40	I
<p>24) Perigo: utilização de folhas de cálculo eletrónicas que não foram validadas segundo um método adequado.</p> <p>Possíveis consequências: a não utilização do método adequado da validação das folhas de cálculo eletrónicas não permite garantir com um grau de fiabilidade elevado que as mesmas não possuem erros ou de que cumprem devidamente as medidas de segurança, integridade, acessibilidade, confidencialidade, rastreabilidade e de não falsificação de identidade.</p>	5	8	40	I
<p>25) Perigo: aquando da utilização, ausência de um procedimento que dê informações acerca de como se deve proceder sempre que for necessário realizar alterações às folhas de cálculo eletrónicas.</p> <p>Possíveis consequências: a ausência do tipo de procedimento mencionado pode implicar que as alterações não estejam a ser rastreadas, implementadas e validadas devidamente, havendo a probabilidade de se obter resultados incorretos que possam prejudicar a empresa e o utilizador final do fármaco.</p>	5	8	40	I

Tabela 4.3: Análise do risco na ótica do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrônicas (continuação).

Perigos / Possíveis Consequências	NP	NS	NR	NI
<p>26) Perigo: utilização de folhas de cálculo eletrônicas que não incluem explicações (quer nas próprias folhas de cálculo eletrônicas, quer a nível de formação) ou de informações relevantes a serem fornecidas aos utilizadores sobre a utilização das folhas de cálculo eletrônicas (inexistência de documentação).</p> <p>Possíveis consequências: ao não existirem explicações, o utilizador final pode ter dificuldade em manipular e/ou interpretar as folhas de cálculo eletrônicas, existindo a probabilidade de ocorrência de erros e, portanto, a obtenção de resultados incorretos que possam prejudicar a empresa e o utilizador final do fármaco.</p>	3	4	12	II
<p>27) Perigo: utilização de folhas de cálculo eletrônicas que possuem informação ou folhas de cálculo eletrônicas desnecessárias, não havendo, portanto, um acréscimo de valor.</p> <p>Possíveis consequências: ao existir informação desnecessária, o utilizador final pode sentir dificuldade em manipular e/ou interpretar as folhas de cálculo eletrônicas, existindo a probabilidade de ocorrência de erros e, portanto, a obtenção de resultados incorretos que possam prejudicar a empresa e o utilizador final do fármaco.</p>	3	4	12	II

Tabela 4.3: Análise do risco na ótica do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas (continuação).

Perigos / Possíveis Consequências	NP	NS	NR	NI
<p>28) Perigo: utilização de livros em que não existam ou estão ocultadas folhas de cálculo eletrónicas necessárias aos utilizadores finais.</p> <p>Possíveis consequências: no caso particular das folhas de cálculo eletrónicas usadas pelos analistas no LCQ dos Laboratórios Vitória, S.A, a ausência de uma folha de cálculo eletrónica correspondente a um dado ensaio pode induzi-lo em erro visto que se o próprio se se orientar apenas pela folha de cálculo eletrónica, poderá assumir que o ensaio não é realizado por não estar referido (pouco provável pois devem sempre ler a folha onde os ensaios a executar estão presentes). A ausência ou ocultação de folhas de cálculo eletrónicas pode ainda fazer com que o utilizador final possa ter de optar por obter os resultados pretendidos por outro meio (por exemplo, manual ou por uma calculadora) que pode possuir uma maior probabilidade de obtenção de resultados incorretos, pelo menos, enquanto a folha de cálculo em falta não for desenvolvida e validada. Folhas de cálculo eletrónicas ocultadas podem ainda conter informação importante que pode estar a ser usada ou não noutras folhas de cálculo eletrónicas, havendo a probabilidade de o utilizador analisar a informação incorretamente.</p>	5	8	40	I
<p>29) Perigo: utilização do modo de cálculo manual em vez do automático no <i>Microsoft Excel</i>.</p> <p>Possíveis consequências: o modo manual não atualiza os resultados obtidos nas células que possuem fórmulas/funções lógicas consoante se altera os valores que são introduzidos e que as mesmas utilizam. O utilizador final se não tiver conhecimento de que este modo de cálculo está ativo, pode não se aperceber de que os resultados não estão a ser atualizados, e, portanto, associa incorretamente os resultados obtidos nos cálculos aos valores que introduziu para a realização dos mesmos. Existe assim a probabilidade de se obter resultados incorretos e que possam prejudicar a empresa e o utilizador final do fármaco.</p>	5	8	40	I

Tabela 4.3: Análise do risco na ótica do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas (continuação).

Perigos / Possíveis Consequências	NP	NS	NR	NI
30) Perigo: introdução incorreta de valores por parte dos utilizadores, nomeadamente, por distração. Possíveis consequências: obtenção de resultados incorretos que podem prejudicar a empresa e o utilizador final do fármaco.	5	8	40	I
31) Perigo: se as folhas de cálculo eletrónicas forem utilizadas através de diferentes computadores, a existência de diferentes versões do programa das mesmas. Possíveis consequências: problemas de compatibilidade, sendo que o programa pode ter de se adaptar à versão onde as folhas de cálculo eletrónicas foram desenvolvidas e sofrer modificações para que o mesmo possa ser executado devidamente, alterações estas que favorecem a ocorrência de erros e a obtenção de resultados incorretos que podem prejudicar a empresa e o utilizador final do fármaco.	3	4	12	II

De acordo com a avaliação do risco realizada, a cada um dos 57 perigos mencionados anteriormente foi atribuído um dos três NR. A Figura 4.1 apresenta a distribuição do número de perigos referentes à utilização e ao desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas por cada NR, sendo ainda apresentado a soma de ambos.

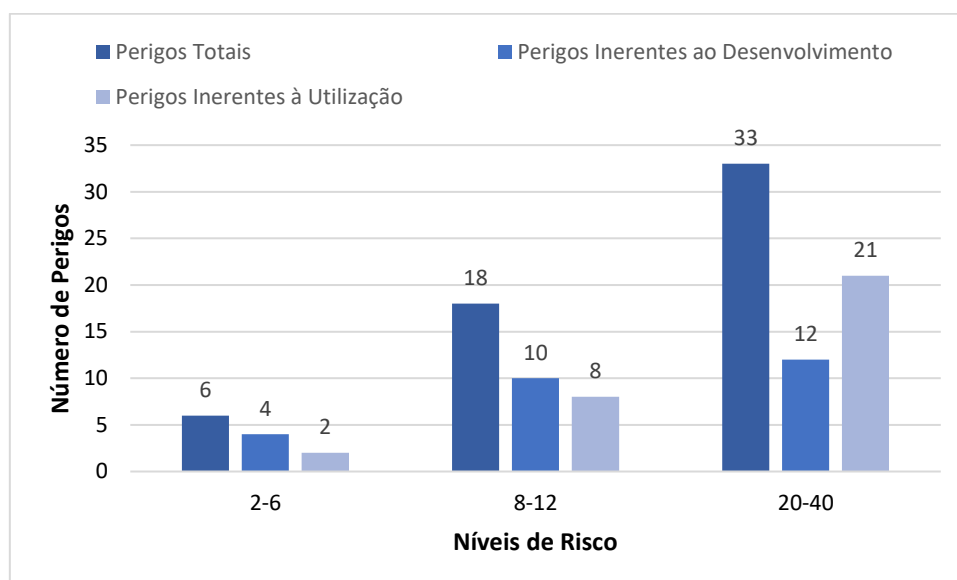


Figura 4.1: Número de perigos totais e referentes à utilização e desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas por cada NR.

Como é possível verificar na Figura 4.1, existem 33 perigos (correspondentes a 58% do total de perigos identificados) inerentes à utilização de folhas de cálculo eletrónicas que se se materializarem originarão consequências de severidade elevada, sendo por isso imperativo que sejam adotadas medidas ou melhorada drasticamente a eficácia das existentes de modo a prevenir a sua ocorrência.

Já a materialização dos 18 perigos identificados pertencentes a um NR médio (correspondentes a 32% do total de perigos identificados) resultará em consequências de severidade média, sendo por isso importante, depois de analisados os perigos mais críticos já referidos, que as medidas existentes sejam melhoradas ou adotadas novas (se necessário).

A ocorrência dos restantes 6 perigos, resultará num menor impacto, sendo que qualquer melhoramento a ser realizado, caso o mesmo seja necessário, deve ser considerado em último lugar por o seu NR ser reduzido.

É ainda de salientar a tendência crescente para a existência de mais perigos pertencentes a um NR mais elevado, corroborando o facto de as folhas de cálculo eletrónicas serem comparadas aos

sistemas computadorizados, também muito propensos a perigos cujos impactos podem ser prejudiciais.

Concluída esta fase, foram definidas as medidas de intervenção dos perigos da ótica do desenvolvimento e da utilização das folhas de cálculo eletrónicas, que eliminam ou minimizam os riscos, apresentadas na Tabela 4.4 e 4.5, respetivamente.

Tabela 4.4: Medidas de intervenção aos perigos da ótica do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas.

Perigos	Medidas de Intervenção aos Perigos da Ótica do Desenvolvimento das Folhas de Cálculo Eletrónicas
1	<p>As folhas de cálculo eletrónicas, sempre que possível, devem ser desenvolvidas priorizando uma baixa complexidade das mesmas, não se recorrendo para tal a macros, linguagem de programação ou a funções lógicas demasiado complexas quando não são estritamente necessárias ou quando existe uma forma mais simplificada de obter os mesmos resultados (por exemplo, funções lógicas encadeadas, fórmulas de matriz). A complexidade é também influenciada pela quantidade de informação a ser processada e o número de cálculos a serem executados, ou seja, quanto maiores estes dois aspetos, maior a complexidade.</p> <p>Caso a complexidade das folhas de cálculo eletrónicas tenha de ser obrigatoriamente elevada, ter especial atenção a todos os passos do seu desenvolvimento, devendo-se recorrer a uma pessoa que não a que as desenvolveu que reveja as folhas de cálculo eletrónicas. Aquando da realização da validação, deve-se considerar que quanto maior a complexidade, maior o número de testes que devem ser realizados.</p>
2	<p>A responsabilidade de desenvolver e alterar as folhas de cálculo eletrónicas deve ser atribuída a uma pessoa que tenha experiência e um grau de conhecimento elevado acerca do programa das mesmas, devendo a mesma ser avaliada relativamente a estes aspetos. Deve, nomeadamente, conhecer todas as suas funcionalidades (proteção das folhas de cálculo eletrónicas, macros, entre outras) e funções padrão (funções SOMA, SE, entre outras) e das situações futuras que possam originar erros pela sua utilização.</p> <p>Caso a empresa escolha uma dada pessoa responsável por tal tarefa e esta não detenha conhecimento e experiência suficientes, deve garantir a sua formação.</p>
3	<p>Aquando do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas, as medidas que permitam proteger o livro e cada uma das folhas de cálculo eletrónicas (no caso do <i>Microsoft Excel</i>, as funcionalidades “Proteger Livro” e Proteger Folha”, respetivamente) devem ser utilizadas com recurso a uma palavra-passe.</p>

Tabela 4.4: Medidas de intervenção aos perigos da ótica do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas (continuação).

Perigos	Medidas de Intervenção na Ótica do Desenvolvimento das Folhas de Cálculo Eletrónicas
4	<p>Aquando do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas, deve existir uma cópia de segurança das pastas e ficheiros que contêm folhas de cálculo eletrónicas. Assim, pode-se optar por:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Utilizar o sistema da empresa implementado para guardar todos os documentos eletrónicos existentes na rede local da mesma. Geralmente, com este sistema, a empresa guarda diariamente todos os documentos eletrónicos, podendo ser recuperados posteriormente; ▪ Criar, através das funcionalidades do sistema operativo dos computadores, um ficheiro que é a cópia de segurança do original e que deve ser mantido sempre na mesma pasta onde se encontra o original e que é identificado como sendo a cópia de segurança do mesmo; ▪ Colocar uma cópia das folhas de cálculo eletrónicas no programa Sistema de Gestão Eletrónica de Documentos, mantendo-as na mesma na rede local de modo a poderem ser utilizadas.
5	<p>Aquando da finalização do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas, as mesmas devem ser revistas por uma pessoa que não a que as desenvolveu antes de serem submetidas à validação.</p>
6	<p>Aquando do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas, todas as linhas e colunas devem estar visíveis, não se fazendo uso de funcionalidades que as ocultem.</p> <p>As folhas de cálculo eletrónicas devem ser revistas por uma outra pessoa que não a que as desenvolveu de modo a verificar este aspeto.</p>
7	<p>Aquando do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas, toda a informação deve estar visível, não se fazendo uso de funcionalidades que a ocultem.</p> <p>As folhas de cálculo eletrónicas devem ser revistas por uma outra pessoa que não a que as desenvolveu de modo a verificar este aspeto.</p>

Tabela 4.4: Medidas de intervenção aos perigos da ótica do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas (continuação).

Perigos	Medidas de Intervenção na Ótica do Desenvolvimento das Folhas de Cálculo Eletrónicas
8	<p>Se possível, tentar minimizar o número de células referenciadas numa dada célula, dividindo a fórmula/função lógica por várias células.</p> <p>Aquando do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas, o responsável por tal deve ter atenção aquando da construção de fórmulas/funções lógicas que envolvam o referenciamento de muitas células. No caso do <i>Microsoft Excel</i>, pode fazer-se uso das funcionalidades “Dependentes” e “Precedentes” de modo a melhor identificar as células que estão a ser referenciadas.</p> <p>As folhas de cálculo eletrónicas devem ser revistas por uma outra pessoa que não a que as desenvolveu de modo a verificar este aspeto.</p> <p>As folhas de cálculo eletrónicas devem ser submetidas à validação de modo a realizar testes ao referenciamento das células.</p>
9	As medidas aplicadas no Perigo 8 devem ser aqui consideradas.
10	As medidas aplicadas no Perigo 8 devem ser aqui consideradas.
11	<p>Se possível, tentar minimizar a utilização de hiperligações.</p> <p>Aquando do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas, o responsável por tal deve ter atenção à inserção de hiperligações, devendo verificar se estão feitas corretamente.</p> <p>As folhas de cálculo eletrónicas devem ser revistas por uma outra pessoa que não a que as desenvolveu de modo a verificar este aspeto.</p> <p>As folhas de cálculo eletrónicas devem ser submetidas à validação de modo a serem realizados testes às hiperligações.</p>
12	As medidas aplicadas no Perigo 11 devem ser aqui consideradas.
13	<p>Aquando do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas, verificar se existem referências circulares e eliminá-las.</p> <p>As folhas de cálculo eletrónicas devem ser revistas por uma outra pessoa que não a que as desenvolveu de modo a verificar este aspeto.</p>

Tabela 4.4: Medidas de intervenção aos perigos da ótica do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas (continuação).

Perigos	Medidas de Intervenção na Ótica do Desenvolvimento das Folhas de Cálculo Eletrónicas
14	<p>Aquando do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas, o responsável por tal deve ter atenção aquando da construção de fórmulas/funções lógicas/linguagem de programação. Caso a mesma se tenha baseado em documentação já existente, deve verificar que o que foi inserido nas folhas de cálculo eletrónicas e o que está presente nos documentos é igual.</p> <p>As folhas de cálculo eletrónicas devem ser revistas por uma segunda pessoa que não a que as desenvolveu de modo a verificar este aspeto.</p> <p>As folhas de cálculo devem ser submetidas à validação de modo a testar as fórmulas/funções lógicas/linguagem de programação construída, determinando-se assim se a sua construção foi feita corretamente.</p>
15	As medidas aplicadas ao Perigo 8 devem ser aqui consideradas pois minimizam a ocorrência de erros no referenciamento de células.
16	As medidas aplicadas ao Perigo 11 devem ser aqui consideradas pois minimizam a ocorrência de erros no referenciamento de hiperligações.
17	<p>Aquando do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas, o responsável por tal deve ter atenção aquando da implementação da formatação condicional de modo a verificar, por exemplo, se existe um referenciamento incorreto das células na funcionalidade, a incorreta atribuição de cores, de valores numéricos ou de operadores matemáticos (=,>,<, entre outros), entre outras não conformidades que possam existir.</p> <p>As folhas de cálculo eletrónicas devem ser revistas por uma segunda pessoa que não a que as desenvolveu de modo a verificar este aspeto.</p> <p>As folhas de cálculo devem ser submetidas à validação de modo a testar a formatação condicional.</p>
18	Aquando do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas, todos os valores que são suscetíveis de alterar devem estar numa célula à parte e ser referenciados posteriormente nas fórmulas/funções lógicas que as utilizam.

Tabela 4.4: Medidas de intervenção aos perigos da ótica do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas (continuação).

Perigos	Medidas de Intervenção na Ótica do Desenvolvimento das Folhas de Cálculo Eletrónicas
19	<p>O preenchimento automático de fórmulas/funções lógicas entre células deve ser usado cuidadosamente aquando da construção. Deve-se garantir que todas as células que não são alteráveis estão fixadas através do símbolo \$ antes de se proceder a tal ação.</p> <p>De modo a verificar se as fórmulas/funções lógicas contidas em células e que foram inseridas através do preenchimento automático estão corretas, no caso do <i>Microsoft Excel</i>, pode-se fazer uso das funcionalidades “Precedentes” e “Dependentes” de modo a melhor identificar as células que estão a ser referenciadas.</p> <p>As folhas de cálculo eletrónicas devem ser revistas por uma segunda pessoa que não a que as desenvolveu de modo a verificar este aspeto.</p> <p>As folhas de cálculo de cálculo eletrónicas devem ser submetidas à validação de modo a testar a conformidade das fórmulas/funções lógicas que foram inseridas em células através do preenchimento automático.</p>
20	<p>A cópia de folhas de cálculo eletrónicas deve ser executada cuidadosamente, sendo que o responsável por desenvolver e alterar as mesmas deve verificar e corrigir todas as informações, nomeadamente, todas as que se alteram da folha de cálculo original para que recebe a cópia.</p> <p>As folhas de cálculo eletrónicas devem ser revistas por uma segunda pessoa que não a que as desenvolveu de modo a verificar este aspeto.</p> <p>As folhas de cálculo eletrónicas devem ser submetidas à validação de modo a testar se as correções realizadas à folha de cálculo copiada estão em conformidade.</p>
21	As medidas aplicadas ao Perigo 20 devem ser aqui consideradas para as folhas de cálculo eletrónicas copiadas de um ficheiro para outro.
22	Aquando do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas, proceder à fixação das células não alteráveis usando o símbolo \$ (no caso do <i>Microsoft Excel</i>).
23	<p>Aquando do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas, todas as unidades devem estar presentes e atribuídas corretamente.</p> <p>As folhas de cálculo eletrónicas devem ser revistas por uma segunda pessoa que não a que as desenvolveu de modo a verificar este aspeto.</p>

Tabela 4.4: Medidas de intervenção aos perigos da ótica do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas (continuação).

Perigos	Medidas de Intervenção na Ótica do Desenvolvimento das Folhas de Cálculo Eletrónicas
24	<p>Aquando do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas, não unir células.</p> <p>As folhas de cálculo eletrónicas devem ser revistas por uma segunda pessoa que não a que as desenvolveu de modo a verificar este aspeto.</p>
25	<p>Aquando da construção das folhas de cálculo eletrónicas, o responsável por tal deve implementar certos critérios que permitam que a organização da informação seja clara e objetiva para os utilizadores finais, nomeadamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Manter a informação relacionada com um dado tópico junta e toda a restante separada; ▪ Sempre que possível, separar fisicamente na folha de cálculo eletrónica células destinadas à introdução de informação por parte dos utilizadores e células destinadas à apresentação dos resultados obtidos pelas fórmulas/funções lógicas nelas inseridas; ▪ Caso não se tenha optado pela separação física, a colocação das células destinadas à apresentação dos resultados originados pelas fórmulas/funções lógicas à direita ou abaixo das células que estas utilizaram para tal; ▪ Disposição da informação de forma intuitiva, isto é, de modo a ser lida desde a primeira folha de cálculo à última e das células do topo esquerdo para as células da base à direita da folha de cálculo eletrónica. <p>Entre outros critérios úteis que devem ser aplicados.</p>

Tabela 4.4: Medidas de intervenção aos perigos da ótica do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas (continuação).

Perigos	Medidas de Intervenção na Ótica do Desenvolvimento das Folhas de Cálculo Eletrónicas
26	<p>Aquando da construção das folhas de cálculo eletrónicas, o responsável por tal deve implementar certos critérios que permitam que a apresentação visual da informação seja clara e objetiva para os utilizadores finais, dando ênfase à informação mais relevante e de modo a não distrair, nomeadamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Utilização de um fundo colorido para as células destinadas à introdução de informação por parte dos utilizadores e branco para todas as restantes; ▪ Utilização de apenas um ou dois tipos (legível/eis) e cor de letras; ▪ Utilização de diferentes (mas suficientes) tamanhos de letra para diferenciar entre títulos, subtítulos e restante texto; ▪ Utilização do itálico para diferenciar dados que representam, por exemplo, percentagens; ▪ Utilização do negrito para informação que é importante enfatizar; ▪ Restrição da área da folha de cálculo eletrónica ao número de colunas e linhas estritamente necessárias; ▪ Ajuste do tamanho das linhas/colunas ao texto da célula, sendo posta em causa a sua legibilidade; ▪ Desativação da apresentação das linhas delimitadoras; ▪ Identificação visual apropriada das hiperligações quando existentes, isto é, utilização do negrito, sublinhado e cor azul. <p>Entre outros critérios úteis que devem ser aplicados.</p>

Tabela 4.5: Medidas de intervenção aos perigos da ótica da utilização das folhas de cálculo eletrónicas.

Perigos	Medidas de Intervenção na Ótica da Utilização das Folhas de Cálculo Eletrónicas
1	<p>A empresa deve assegurar que o programa é o indicado para o seu funcionamento e que lhe está associado documentação (quer disponível no formato papel ou digital) que possa ser consultada, por exemplo, quando ocorrer algum problema com o mesmo.</p> <p>Deve ser assegurada formação aos funcionários relativamente ao modo de utilização do programa.</p>
2	<p>A empresa deve assegurar que a nova versão do programa mantém as funcionalidades necessárias ao funcionamento da empresa e que forma os seus funcionários relativamente ao modo de utilização da mesma, dando ênfase ao que foi modificado da versão anterior para a nova.</p>
3	<p>A empresa deve assegurar a formação dos seus funcionários relativamente à utilização do programa, quer a mesma seja de elevada ou baixa complexidade, assegurando ainda que existe documentação relativa à utilização do programa que possa ser consultada.</p>
4	<p>As folhas de cálculo eletrónicas devem estar adaptadas ao grau de conhecimento e experiência dos utilizadores das mesmas, devendo ambos os aspetos serem considerados aquando do desenvolvimento das mesmas. Assim, é recomendado que os utilizadores finais façam parte do desenvolvimento, contribuindo, por exemplo, com sugestões, e, também, que lhes seja dada formação.</p>
5	<p>Aquando do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas, deve ser verificado se as mesmas contêm informação suficiente de modo a que o tamanho do respetivo ficheiro não seja problemático aquando da sua execução. Se existir demasiada informação num dado ficheiro, optar por distribuí-la por vários.</p>
6	<p>No caso de ocorrer a danificação do programa, é importante que a empresa possua cópias de segurança das folhas de cálculo eletrónicas pois as mesmas podem não ter sofrido nenhuma modificação, apenas as originais. Sendo a danificação um acontecimento imprevisto, a empresa deve atuar de forma adequada posteriormente à ocorrência, devendo contactar o departamento de informática ou até, a empresa fornecedora do <i>software</i>, de modo a averiguar as melhores opções para a resolução do problema.</p>

Tabela 4.5: Medidas de intervenção aos perigos da ótica da utilização das folhas de cálculo eletrónicas (continuação).

Perigos	Medidas de Intervenção na Ótica da Utilização das Folhas de Cálculo Eletrónicas
7	<p>Se existir um grande número de utilizadores das folhas de cálculo eletrónicas, deve-se assegurar que todas as medidas relativas à:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Segurança; ▪ Acessibilidade; ▪ Integridade da informação; ▪ Não-repúdio e impedimento de falsificação de identidade; ▪ Confidencialidade da informação. <p>estão devidamente implementadas.</p> <p>As medidas de restrição que permitem que certas ações (eliminar, inserir, substituir e modificar pastas e ficheiros que contêm folhas de cálculo eletrónicas) apenas possam ser realizadas por pessoas autorizadas a tal devem também estar implementadas.</p>
8	<p>Caso a empresa possua um “nome de utilizador” atribuído a cada pessoa e que faça da rede local da mesma, as ações de eliminar, inserir, substituir e modificar as pastas e ficheiros apenas devem ser realizadas pelo “nome de utilizador” da pessoa responsável por tal em qualquer computador.</p> <p>Caso a empresa não atribuía um “nome de utilizador” a cada pessoa, mas, as pessoas responsáveis por eliminar, inserir ou modificar as pastas e ficheiros utilizem, cada uma, um computador que é unicamente utilizado pelos próprios, tais ações mencionadas devem ser apenas possíveis de serem executadas pelos mesmos dispositivos.</p>
9	<p>Se o tempo de utilização expectável de utilização das folhas de cálculo eletrónicas for elevado, a periodicidade das revisões a serem realizadas deve estar adaptado a esse tempo e a mesma deve estar documentada.</p>
10	<p>Devem ser elaborados procedimentos que devem ser seguidos sempre que for necessário modificar algo nas folhas de cálculo eletrónicas, independentemente do número de vezes que tal seja necessário.</p>

Tabela 4.5: Medidas de intervenção aos perigos da ótica da utilização das folhas de cálculo eletrónicas (continuação).

Perigos	Medidas de Intervenção na Ótica da Utilização das Folhas de Cálculo Eletrónicas
11	<p>O utilizador das folhas de cálculo eletrónicas deve ter especial atenção quando introduz informação nas mesmas através do modo manual, verificando mais do que uma vez se a mesma foi introduzida corretamente. A informação introduzida deve ser revista por uma outra pessoa que não a que a introduziu.</p> <p>No caso da informação ser inserida através do modo automático, a informação introduzida deve ser igualmente verificada.</p>
12	<p>Aquando do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas, deve-se assegurar que todas as medidas de segurança, quer das pastas, quer dos ficheiros que contém as folhas de cálculo eletrónicas estão implementadas devidamente. Estas medidas incluem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Restringir a acessibilidade às pastas e ficheiros, isto é, apenas quem utiliza as folhas de cálculo eletrónicas deve poder ter acesso às mesmas; ▪ Implementar medidas de restrição às pastas e ficheiros de tal modo que certas ações apenas possam ser realizadas por pessoas autorizadas a tal, nomeadamente: <ul style="list-style-type: none"> ○ Caso a empresa possua um “nome de utilizador” atribuído a cada pessoa e que faça da rede local da mesma, as ações de eliminar, inserir, substituir e modificar as pastas e ficheiros apenas devem ser realizadas pelo “nome de utilizador” da pessoa responsável por tal; ○ Caso a empresa não atribuía um “nome de utilizador” a cada pessoa, mas, as pessoas responsáveis por eliminar, inserir ou modificar as pastas e ficheiros utilizem, cada uma, um computador que é unicamente utilizado pelas próprias, tais ações mencionadas devem ser possíveis de serem executadas apenas pelos mesmos dispositivos e não pelos restantes.
13	<p>Aquando do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas, deve-se implementar, no caso do <i>Microsoft Excel</i>, a funcionalidade “Proteger o Livro”.</p>

Tabela 4.5: Medidas de intervenção aos perigos da ótica da utilização das folhas de cálculo eletrónicas (continuação).

Perigos	Medidas de Intervenção na Ótica da Utilização das Folhas de Cálculo Eletrónicas
14	Aquando do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas, deve-se implementar medidas que permitam proteger cada uma das folhas de cálculo eletrónicas (no caso do <i>Microsoft Excel</i> , a funcionalidade “Proteger a Folha”) e também as células, em especial, todas as que não são passíveis de serem modificadas pelo utilizador final.
15	Aquando do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas, deve-se implementar as medidas de segurança mencionadas no Perigo 12, 13 e 14 e ainda o “modo de leitura” do ficheiro.
16	<p>O número da revisão das folhas de cálculo eletrónicas deve estar explícito nas mesmas de tal modo que se forem impressas, o mesmo seja apresentado.</p> <p>Deve existir um documento em que seja explicitado que alterações foram feitas de revisão para revisão da uma dada folha de cálculo eletrónica, quando foram feitas e quem as executou.</p> <p>Caso o desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas se tenha baseado em algum documento já elaborado, a revisão do mesmo deve ser explicita nas mesmas.</p> <p>Deve ser realizado um inventário das folhas de cálculo eletrónicas que contenha a totalidade das mesmas, bem como a localização atual na rede local (caminho) de cada uma, o respetivo número da revisão atual, o estado de validação, entre outras informações relevantes.</p>
17	Deve ser inserido o caminho nas folhas de cálculo eletrónicas que identifique a sua localização na rede local.

Tabela 4.5: Medidas de intervenção aos perigos da ótica da utilização das folhas de cálculo eletrónicas (continuação).

Perigos	Medidas de Intervenção na Ótica da Utilização das Folhas de Cálculo Eletrónicas
18	<p>Aquando do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas, deve ser garantido que todas as medidas de acessibilidade das mesmas estão devidamente implementadas. Assim:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Todos os utilizadores finais das folhas de cálculo eletrónicas devem ter sempre acesso às mesmas, bem como, as pessoas responsáveis pela sua alteração e desenvolvimento; ▪ Todos os não utilizadores finais das folhas de cálculo eletrónicas nunca devem ter acesso às folhas de cálculo eletrónicas. <p>Se por algum motivo, o acesso às folhas de cálculo eletrónicas por pessoas autorizadas a tal estiver indisponível, devem ser assegurados meios validados que permitam aos utilizadores continuar com as suas tarefas (por exemplo, calculadoras) enquanto o problema é averiguado. Os resultados obtidos por tais meios devem ser revistos para verificar a sua conformidade.</p>
19	<p>Aquando do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas, deve ser garantido que as folhas de cálculo eletrónicas são apenas acessíveis na empresa, ou seja, deve-se minimizar a possibilidade das mesmas serem colocadas indevidamente, quer em dispositivos não autorizados (<i>pens</i>, discos externos, entre outros), quer na <i>internet</i>. Essas medidas podem ser alcançadas pela configuração dos dispositivos. A empresa deve adequar estas medidas ao seu modo de funcionamento.</p>
20	<p>A empresa deve implementar assinaturas eletrónicas e os respetivos certificados de autoridade, estes, preferencialmente obtidos através de uma autoridade certificada. Certos programas como o <i>Adobe Acrobat Reader</i> fornecem essa possibilidade.</p>
21	<p>A medida apresentada no Perigo 20 deve ser aqui considerada.</p> <p>No caso de as folhas de cálculo eletrónicas conterem atribuídas iniciais que permitam identificar alguém como sendo responsável por uma dada ação nas mesmas, os ficheiros devem ser guardados no “modo de leitura” e, tal como as pastas onde estão contidos, devem estar protegidos contra a eliminação, substituição ou modificação.</p>
22	<p>O estado de validação das folhas de cálculo eletrónicas deve ser apresentado nas mesmas e em documentos elaborados relativos às mesmas (por exemplo, num inventário das mesmas).</p>

Tabela 4.5: Medidas de intervenção aos perigos da ótica da utilização das folhas de cálculo eletrónicas (continuação).

Perigos	Medidas de Intervenção na Ótica da Utilização das Folhas de Cálculo Eletrónicas
23	As folhas de cálculo eletrónicas devem ser sempre submetidas à validação previamente à sua utilização por parte dos utilizadores.
24	<p>As folhas de cálculo eletrónicas devem ser validadas adequadamente, utilizando um método que não só teste os resultados obtidos nas mesmas, como também todas as funcionalidades usadas. Todas as medidas implementadas às pastas e ficheiros devem ser igualmente testadas.</p> <p>O método de validação deve incluir vários tipos de teste e deve originar vários documentos.</p> <p>O método do ISPE é um método recomendado para a validação.</p>
25	Deve ser elaborado um documento que explicita como proceder sempre que for necessário fazer alterações nas folhas de cálculo eletrónicas.
26	<p>Aquando do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas, devem ser inseridas explicações relativas ao modo de utilização das folhas de cálculo eletrónicas de modo a facilitar a sua compreensão por parte dos utilizadores. A explicação de que células devem ser manipuláveis pelos utilizadores é um exemplo, bem como, a utilização de legendas que explicitem o significado de cores, abreviaturas, entre outros aspetos.</p> <p>Fórmulas, funções lógicas ou linguagem de programação devem também ser explicadas, especialmente, se foram complexas.</p>

Tabela 4.5: Medidas de intervenção aos perigos da ótica da utilização das folhas de cálculo eletrónicas (continuação).

Perigos	Medidas de Intervenção na Ótica da Utilização das Folhas de Cálculo Eletrónicas
27	<p>Aquando do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas, deve ser apenas incluída a informação necessária à sua utilização e que acrescente valor, sendo que toda a restante não. Assim, deve-se evitar:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Que o utilizador insira um mesmo valor associado a um dado parâmetro repetidamente em diferentes células colocadas na mesma folha de cálculo eletrónica ou em várias pertencentes ao mesmo livro, isto é, um dado parâmetro deve ser apenas inserido uma única vez; ▪ Repetir fórmulas e funções lógicas que a partir das mesmas células, originam o mesmo resultado, mas, em diferentes células de uma ou várias folhas de cálculo eletrónicas; ▪ Utilizar informação textual desnecessária; ▪ Utilizar cálculos que apesar de não estarem repetidos originando o mesmo resultado, são desnecessários; ▪ Utilizar folhas de cálculo eletrónicas desnecessárias.
28	<p>Aquando do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas, estas devem estar todas visíveis aos utilizadores, não fazendo uso de funcionalidades que as ocultem. O responsável pelo desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas deve assegurar que não existe informação em falta, nomeadamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Caso o desenvolvimento se tenha baseado em informação contida em documentos elaborados, deve consultar cuidadosamente os mesmos de modo a verificar que a informação contida nas folhas de cálculo eletrónicas está completa; ▪ Consultar os utilizadores finais de modo a verificar que tudo o que é necessário aos mesmos está inserido nas folhas de cálculo. <p>As folhas de cálculo eletrónicas devem ser revistas por uma outra pessoa que não a que as desenvolveu de modo a verificar este aspeto.</p>

Tabela 4.5: Medidas de intervenção aos perigos da ótica da utilização das folhas de cálculo eletrónicas (continuação).

Perigos	Medidas de Intervenção na Ótica da Utilização das Folhas de Cálculo Eletrónicas
29	<p>As folhas de cálculo eletrónicas usadas como <i>template</i> para a geração de novas folhas de cálculo eletrónicas devem ser guardadas no “modo de leitura” com o cálculo automático ativado, assegurando que aquando da primeira abertura do ficheiro que as contém, este modo de cálculo é apresentado.</p> <p>No caso do <i>Microsoft Excel</i>, não havendo medidas que impossibilitem a desativação do cálculo manual aquando da utilização das folhas de cálculo eletrónicas, deve-se verificar, aquando da mesma, que o cálculo automático está ativado.</p> <p>O revisor das folhas de cálculo eletrónicas utilizadas, aquando da sua revisão para verificação dos cálculos, deve verificar se o cálculo automático está ativado aquando da sua abertura e que todos os resultados obtidos estão conformes.</p>
30	<p>Os utilizadores devem ter atenção aquando a introdução de informação nas folhas de cálculo eletrónicas verificando mais do que uma vez se a mesma foi introduzida corretamente. A informação introduzida deve ser revista por uma outra pessoa que não a que a introduziu.</p>
31	<p>A empresa deve verificar se as diferentes versões que estão a ser utilizadas apresentam problemas de compatibilidade, podendo consultar a empresa que forneceu o programa para obter tal informação.</p> <p>As folhas de cálculo eletrónicas devem ser executadas nas diferentes versões de modo a verificar a existência de possíveis não conformidades.</p>

É de mencionar que das medidas apresentadas, não foi possível implementar as que estão relacionadas com:

- A proteção das pastas e ficheiros;
- As medidas de restrição relativamente a determinadas ações como eliminar, adicionar ou modificar pastas e ficheiros (que só devem ser realizadas por pessoas autorizadas a tal);
- A confidencialidade da informação;
- O repúdio da informação e falsificação de identidade.

4.3 Comparação Entre as Folhas de Cálculo Eletrónicas Antes e Depois da Implementação dos Critérios Para o Desenvolvimento de Folhas de Cálculo Eletrónicas

Como já foi referido, dos critérios enunciados no Anexo A, apenas alguns vão ser considerados na comparação que será realizada entre as folhas de cálculo eletrónicas antes e depois da implementação dos mesmos, designadas para esta análise como “folhas de cálculo eletrónicas antigas” e “folhas de cálculo eletrónicas novas”, respetivamente. É de notar que não significa que todos os restantes não tenham sido considerados, havendo, no entanto, alguns que não se aplicam às folhas de cálculo eletrónicas utilizadas no LCQ dos Laboratórios Vitória, S.A.

De seguida serão apresentados individualmente cada um dos 64 critérios considerados, sendo que alguns serão exemplificados com figuras de folhas de cálculo eletrónicas antigas e novas que podem, no entanto, não corresponder à totalidade das mesmas de modo à mesma ser perceptível.

Critério 3

As folhas de cálculo eletrónicas antigas estavam adaptadas aos analistas do LCQ visto que os mesmos não apresentavam dificuldades na sua compreensão e manipulação.

Relativamente às novas folhas de cálculo eletrónicas, estas estão igualmente adaptadas apresentando, no entanto, melhorias comparativamente às antigas, não só, devido à implementação dos critérios do Anexo A que as tornou mais claras, consistentes e o seu modo de utilização mais intuitivo, como também, devido à sua verificação detalhada, o que permitiu a deteção de erros e a sua posterior correção.

Critério 4

As folhas de cálculo eletrónicas antigas não cumprem este critério pois não possuem mensagens explicativas acerca do seu modo de utilização e outras informações relevantes, nomeadamente, não incluem:

- Informação acerca das células que os analistas podem manipular;
- O significado das cores utilizadas;
- A atribuição das responsabilidades relativamente às folhas de cálculo eletrónicas;
- O código e o número da revisão do documento a partir do qual as folhas de cálculo eletrónicas foram elaboradas;
- O número da revisão das folhas de cálculo eletrónicas e o seu estado de validação;
- A categoria da GAMP 5 a que cada folha de cálculo eletrónica pertence.

Todos estes aspetos foram implementados às folhas de cálculo eletrónicas antigas, sendo que, serão apresentados em mais detalhe aquando da abordagem dos critérios relativos às temáticas da “Documentação das Folhas de Cálculo Eletrónicas” e “Legendas”.

Critério 5

As folhas de cálculo eletrónicas utilizadas no LCQ, apesar de conterem cálculos, contêm também informação que necessita de estar presente nas mesmas relativa a vários aspetos do ensaio contido em cada uma, nomeadamente, características das amostras e soluções padrão, diluições, fórmulas utilizadas e critérios de aceitação. Além disso, existe um tipo de folha de cálculo eletrónica presente em vários produtos que é utilizada apenas com a finalidade de registar informação, visto que, desta forma, toda a informação está contida no mesmo ficheiro e, portanto, acedida através da mesma aplicação, não se recorrendo a outras como é o caso do *Microsoft Word*.

Assim, tendo em conta que é necessária a presença de algum texto informativo, a análise deste critério não foi considerada por esse motivo.

Critério 6

Algumas das folhas de cálculo eletrónicas antigas possuíam informação desnecessária. Um exemplo é a apresentada na Figura 4.2, em que as células referentes a um dado ensaio que deixou de ser realizado não foram removidas (células contidas no quadrado a azul). A Figura 4.3 apresenta a mesma folha de cálculo eletrónica, mas, corrigida quanto ao aspeto mencionado.

1					
2	Produto A				
3					
4	Uniformidade de dose/Uniformidade de massa de dose				
5					
6	Lote:		Data:	1-9-18 19:04	
7			Analista:		
8					
9	Dose e uniformidade de dose - 20 gotas				
10					
11	Média de 10 doses		g		
12	Valor nominal	0,592	g	Limites	
13	+10%	0,0000	g	0,6512	g
14	-10%	0,0000	g	0,5328	g
15	+20%	0,0000	g	0,7104	g
16	-20%	0,0000	g	0,4736	g
17					
18	Soma de 10 doses	0,0000	g		
19	Valor nominal	5,92	g	Limites	
20	+15%	0,0000	g	6,81	g
21	-15%	0,0000	g	5,03	g
22					
23					
24	Dose e uniformidade de dose - 40 gotas				
25					
26	Média de 10 doses		g		
27	Valor nominal	1,183	g	Limites	
28	+10%	0,0000	g	1,3013	g
29	-10%	0,0000	g	1,0647	g
30	+20%	0,0000	g	1,4196	g
31	-20%	0,0000	g	0,9464	g
32					
33	Soma de 10 doses	0,0000	g		
34	Valor nominal	11,83	g	Limites	
35	+15%	0,0000	g	13,60	g
36	-15%	0,0000	g	10,06	g

Figura 4.2: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa do incumprimento do critério 6.

1	
2	Produto A
3	
4	<u>Dose e Uniformidade de Dose</u>
5	
6	Lote: 0
7	
8	
9	
10	Dose de 20 Gotas
11	Média de 10 Doses (g) =
12	Massa Mínima de 10 Doses (g) =
13	Massa Máxima de 10 Doses (g) =
14	Média de 10 Doses +10% (g) = 0,00000
15	Média de 10 Doses -10% (g) = 0,00000
16	
17	Soma de 10 Doses (g) = 0,00000
18	Massa Nominal Por 10 Doses (g) = 5,920
19	Massa Nominal Por 10 Doses +15% (g) = 6,808
20	Massa Nominal Por 10 Doses -15% (g) = 5,032
21	
22	
23	Dose de 40 Gotas
24	Média de 10 Doses (g) =
25	Massa Mínima de 10 Doses (g) =
26	Massa Máxima de 10 Doses (g) =
27	Média de 10 Doses +10% (g) = 0,00000
28	Média de 10 Doses -10% (g) = 0,00000
29	
30	Soma de 10 Doses (g) = 0,00000
31	Massa Nominal Por 10 Doses (g) = 11,830
32	Massa Nominal Por 10 Doses +15% (g) = 13,605
33	Massa Nominal Por 10 Doses -15% (g) = 10,056
34	

Figura 4.3: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 6.

De referir que é também frequente, nas folhas de cálculo eletrônicas dos produtos de estabilidade relativas a um dado ensaio não serem eliminadas células relativas a outro ensaio que só é realizado na forma acabada, mas que estava presente, em conjunto com o anterior, na mesma folha de cálculo eletrônica do produto acabado.

Um outro exemplo é a folha de cálculo eletrônica antiga da Figura 4.4, onde nas células com fundo cinzento era colocado um “C” de “Conforme” ou “NC” de “Não Conforme” de acordo com o que se tinha verificado relativamente a duas características em cada uma das amostras analisadas durante o ensaio. No entanto, as amostras eram verificadas de forma aleatória e não por uma ordem específica, não sendo por isso necessário associar o número da amostra à conformidade/não conformidade. Deste modo, as folhas de cálculo eletrônicas relativas a este ensaio foram simplificadas como apresentado na Figura 4.5, onde apenas é necessário inserir o número de não conformidades detetadas na totalidade das amostras verificadas. Devido à alteração efetuada, foi também retirada a informação contida dentro do primeiro quadrado azul na Figura 4.5.

2	Produto B	
3		
4	Verificação de Ampolas após Pilastro	
5		
6	Lote: 0	Data: 3-9-18 17:57
7		Analista:
8		
9	Amostra	Quantidade
10	1	10 unidades
11		
12	Ensaio	Especificações
13	Aspecto	Líquido límpido sem partículas em suspensão
14	Partículas em suspensão	Ausentes
15		
16	Ampola	Aspecto (C/NC) Partículas em Suspensão (C/NC)
17	1	
18	2	
19	3	
20	4	
21	5	
22	6	
23	7	
24	8	
25	9	
26	10	
27	C/NC - Conforme/Não conforme	
28		
29	Obs.:	

Figura 4.4: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa do incumprimento do critério 6.

1	Produto B	
2		
3	Verificação de Ampolas Após Pilastro	
4		
5	Lote: 0	Analista:
6		Data de Análise:
7		
8		
9		
10		
11	Ensaio	Especificações
12	Aspecto	Líquido límpido sem partículas em suspensão
13	Partículas em suspensão	Ausentes
14		
15	Nº de Ampolas Verificadas em 20	Nº de Não Conformidades - Partículas em Suspensão
16		
17		
18		
19	Obs.:	

Figura 4.5: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 6.

Por fim, as folhas de cálculo eletrônicas antigas apresentadas nas Figuras 4.6 e 4.8 continham também células que não eram necessárias, nem para cálculos (Figura 4.6, abrangidas pelo quadrado azul), nem para ser analisada posteriormente pelos analistas (Figura 4.8, abrangidas pelo quadrado azul). Tais células foram eliminadas, como apresentado nas Figuras 4.7 e 4.9, respectivamente.

1				
2	Produto C			
3				
4	Uniformidade de dose da trimebutina por potenciometria			
5				
6	Lote: 0		Data: 1-9-18 19:43	
7			Analista:	
8				
9	Peso Medio (g) =			
10				
11	1ml de Acido Perclorico 0,1N <=> 38,748 mg de Trimebutina			
12				
13	<u>Branco</u>	Volume HClO4 0,1N (ml)		
14	VB1 =			
15	VB2 =			
16	VB3 =			
17	<u>Amostra</u>	Trimebutina (mg/sup)		
18	VA1 =	#DIV/0!		
19	VA2 =	#DIV/0!		
20	VA3 =	#DIV/0!		
21	VA4 =	#DIV/0!		
22	VA5 =	#DIV/0!		
23	VA6 =	#DIV/0!		
24	VA7 =	#DIV/0!		
25	VA8 =	#DIV/0!		
26	VA9 =	#DIV/0!		
27	VA10 =	#DIV/0!		
28	Média (mg/sup):	#DIV/0!		
29	RSD (%):	#DIV/0!		
30	Amostra = 1 sup. para 25 ml cloroformio -> 20 ml			
31				
32	Limites:	85,0% - 115,0%		
33				
34	% Trimebutina = ((VA-VB) x 38,748 x 25)/24			

Figura 4.6: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa do incumprimento do critério 6.

1	
2	Produto C
3	
4	Uniformidade de Dose da Trimebutina Por Titulação
5	
6	Lote: 0
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	

Branco (VB)	Perclórico 0,1N Gasto (ml)
VB 1	
VB 2	
VB 3	
Média (ml) =	#DIV/0!

Amostra (VA)	Perclórico 0,1N Gasto (ml)	Trimebutina (%)
VA 1		#DIV/0!
VA 2		#DIV/0!
VA 3		#DIV/0!
VA 4		#DIV/0!
VA 5		#DIV/0!
VA 6		#DIV/0!
VA 7		#DIV/0!
VA 8		#DIV/0!
VA 9		#DIV/0!
VA 10		#DIV/0!
	Média (%) =	#DIV/0!
	RSD (%) =	#DIV/0!

Figura 4.7: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 6.

1					
2	Produto D				
3					
4	Teor individual				
5					
6	Lote: 0		Data: 1-9-18 19:33		
7			Analista:		
8					
9	Doseamento lote (mg/cáps)				
10	Teor teórico (mg/cáps)		100,00		
11	Massa média do lote (mg)		0,00		
12					
13	n	Peso individual caps. cheia (mg)	Peso individual conteúdo (mg)	Teor individual (mg/cáps)	Doseamento individual (%)
14	1		0,0	#DIV/0!	#DIV/0!
15	2		0,0	#DIV/0!	#DIV/0!
16	3		0,0	#DIV/0!	#DIV/0!
17	4		0,0	#DIV/0!	#DIV/0!
18	5		0,0	#DIV/0!	#DIV/0!
19	6		0,0	#DIV/0!	#DIV/0!
20	7		0,0	#DIV/0!	#DIV/0!
21	8		0,0	#DIV/0!	#DIV/0!
22	9		0,0	#DIV/0!	#DIV/0!
23	10		0,0	#DIV/0!	#DIV/0!
24					
25	Média =	#DIV/0!	Média =	#DIV/0!	#DIV/0!
26	RSD (%) =	#DIV/0!	RSD (%) =	#DIV/0!	#DIV/0!
27			Máximo =	#DIV/0!	#DIV/0!
28			Mínimo =	#DIV/0!	#DIV/0!

Figura 4.8: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa do incumprimento do critério 6.

1					
2		Produto D			
3					
4		Uniformidade de Dose			
5					
6		Lote: 0		Analista:	
7				Data de Análise:	
8					
9					
10		Doseamento do Lote (mg/cáps) =			
11		Doseamento Teórico (mg/cáps) =	100.000		
12		Massa Média da Cápsula Vazia (mg) =	0.00000		
13		Massa Média do Lote (mg) =	0.00000		
14					
15	n	Massa da Cápsula Cheia (mg)	Massa do Conteúdo (mg)	Doseamento Individual (mg/cáp)	Doseamento Individual (%)
16	1		0.00000	#DIV/0!	#DIV/0!
17	2		0.00000	#DIV/0!	#DIV/0!
18	3		0.00000	#DIV/0!	#DIV/0!
19	4		0.00000	#DIV/0!	#DIV/0!
20	5		0.00000	#DIV/0!	#DIV/0!
21	6		0.00000	#DIV/0!	#DIV/0!
22	7		0.00000	#DIV/0!	#DIV/0!
23	8		0.00000	#DIV/0!	#DIV/0!
24	9		0.00000	#DIV/0!	#DIV/0!
25	10		0.00000	#DIV/0!	#DIV/0!
26			Média =	#DIV/0!	#DIV/0!
27			RSD (%) =	#DIV/0!	#DIV/0!

Figura 4.9: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 6.

Critérios 7, 23 e 35.3.1

Este critério está relacionado com o critério 23 referente à utilização de células unidas que torna mais difícil a posterior inserção ou eliminação de colunas ou linhas. Nas folhas de cálculo eletrônicas antigas é frequente recorrer-se à união das células, e, as que utilizam, não cumprem o critério 23, e, consequentemente, o critério 7. Uma folha de cálculo eletrônica antiga exemplificativa é a apresentada na Figura 4.10, cujas células unidas foram desagrupadas, como apresentado na Figura 4.11. De referir que, em ambas as figuras, as células foram coloridas propositadamente de modo a referir quais as células que não estavam conformes e que foram alteradas.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1									
2	Produto E								
3									
4	Substâncias relacionadas por HPLC								
5									
6		Lote: 0						Data: 1-9-18 22:26	
7								Analista:	
8									
9									
10									
11									
12									
13	Padrão 1	1ª inj							
14		2ª inj							
15		média	#DIV/0!						
16		Limite exclusão	#DIV/0!						
17	Padrão 2	1ª inj							
18		2ª inj							
19		média	#DIV/0!						
20		Limite exclusão	#DIV/0!						
21	Padrão 3	1ª inj							
22		2ª inj							
23		média	#DIV/0!						
24		Limite exclusão	#DIV/0!						
25									

Figura 4.10: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa do incumprimento dos critérios 7 e 23.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1									
2	Produto E								
3									
4	Substâncias Aparentadas Por HPLC								
5									
6		Lote: 0							
7									
8									
9	TR Cloridrato de Dopamina (min):								
10									
11	Limite de Exclusão (%) =	0,5							
12									
13	Padrões (0,5 ml Sol. Amostra/250 ml)								
14	Padrão 1	1ª Inj.							
15		2ª Inj.							
16		Média =	#DIV/0!						
17		Limite de Exclusão =	#DIV/0!						
18	Padrão 2	1ª Inj.							
19		2ª Inj.							
20		Média =	#DIV/0!						
21		Limite de Exclusão =	#DIV/0!						
22	Padrão 3	1ª Inj.							
23		2ª Inj.							
24		Média =	#DIV/0!						
25		Limite Exclusão =	#DIV/0!						
26									

Figura 4.11: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir os critérios 7 e 23.

Outro aspeto que também influencia este critério é o modo da disposição da informação contida nas folhas de cálculo eletrónicas, estando por isso relacionado com o critério 35.3.1 que menciona que a informação deve ser disposta de modo a que, caso seja necessário inserir ou eliminar linhas ou colunas numa área da folha de cálculo eletrónica, deve ser garantido que as restantes áreas não são afetadas, ou seja, que a sua informação não é eliminada ou inseridos espaços vazios decorrentes da inserção de linhas ou colunas.

Em muitas folhas de cálculo eletrónicas antigas e, conseqüentemente, novas, não é possível organizar a informação de uma alternativa melhor pois é importante que toda a informação esteja organizada de modo a que uma folha de cálculo eletrónica dê origem, quando impressa, a apenas uma fotocópia, existindo assim, folhas de cálculo eletrónicas não conformes com este critério. Para que este critério fosse devidamente cumprido, cada área teria de estar disposta na diagonal, o que resultaria na utilização de muitas colunas, tornando a área de trabalho da folha de cálculo eletrónica maior, o que resultaria na impressão de mais do que uma fotocópia.

Apesar do que foi mencionado, as folhas de cálculo eletrónicas antigas foram organizadas o melhor possível de modo a que as diferentes áreas estivessem fisicamente separadas umas das outras através da utilização de linhas ou colunas vazias entre as mesmas. Uma folha de cálculo eletrónica exemplificativa é a apresentada na Figura 4.12, que foi alterada relativamente a este aspeto como apresentado na Figura 4.13.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S													
1																																
2	Produto F																															
3																																
4	Substâncias Aparentadas Por HPLC																															
5																																
6	Lote: 0																															
7																																
8	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Padrão Famotidina (0,1%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Lote:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Massa (MP) =</td> <td>mq/50 ml → 1 ml/10 ml → 1/100 ml</td> </tr> <tr> <td>Potência (PotP) (%) =</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Humidade (H) (%) =</td> <td></td> </tr> <tr> <td>TR (min) =</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>																				Padrão Famotidina (0,1%)		Lote:		Massa (MP) =	mq/50 ml → 1 ml/10 ml → 1/100 ml	Potência (PotP) (%) =		Humidade (H) (%) =		TR (min) =	
Padrão Famotidina (0,1%)																																
Lote:																																
Massa (MP) =	mq/50 ml → 1 ml/10 ml → 1/100 ml																															
Potência (PotP) (%) =																																
Humidade (H) (%) =																																
TR (min) =																																
9																																
10																																
11																																
12																																
13																																
14																																
15																																
16																																
17																																
18																																
19																																
20																																
21																																
22																																
23																																
24																																
25																																
26																																
27																																
28																																
29																																
30																																
31																																
32																																
33																																
34																																
35																																
36																																
37																																
38																																
39																																
40																																
41																																
42																																
43																																
44																																
45																																
46																																
47																																
48																																
49																																
50																																
51																																
52																																
53																																
54																																
55																																
56																																
57																																
58																																
59																																
60																																
61																																
62																																
63																																
64																																
65																																
66																																
67																																
68																																
69																																
70																																
71																																
72																																
73																																
74																																
75																																
76																																
77																																
78																																
79																																
80																																
81																																
82																																
83																																
84																																
85																																
86																																
87																																
88																																
89																																
90																																

Figura 4.13: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa em que ocorreu a organização da informação.

Critério 8

Como já mencionado no Subcapítulo 3.1, os Laboratórios Vitória, S.A. têm um sistema de *backup* que abrange todas as pastas e ficheiros que estão presentes na rede local, cumprindo-se assim este critério.

Critério 9

O número da revisão não está implementado nas folhas de cálculo eletrónicas antigas, sendo um aspeto muito importante que deve estar presente e ser atualizado à medida que as alterações sejam efetuadas e validadas. O mesmo foi implementado em todas as folhas de cálculo eletrónicas antigas e será abordado em maior detalhe aquando a abordagem do critério 63.

Critério 13

As referências circulares não estavam presentes em nenhuma das folhas de cálculo eletrónicas antigas e, as novas, apesar das alterações efetuadas, também não possuem, não tendo sido, portanto, necessário fazer correções relativamente a este aspeto.

Critérios 15.1, 82.1, 82.2 e 83

Estes três critérios são abordados em conjunto visto que estão relacionados. Relativamente aos critérios 82.1, 82.2 e 82.3, há que referir que foi optado, respetivamente, por:

- Apenas atribuir a cor do texto azul às células onde os analistas irão introduzir informação, e, não às constantes que foram inseridas nas folhas de cálculo eletrónicas aquando do desenvolvimento das mesmas (por exemplo, fatores de correção), de modo a ser mais intuitivo para os analistas;
- Atribuir a cor de texto preta às células que contêm fórmulas, quer as mesmas apenas contenham células referenciadas, quer também contenham valores numéricos;
- Não colorir a verde as células que contêm constantes e fórmulas pelo mesmo motivo anteriormente referido e também para minimizar o número de cores utilizadas.

Tendo em conta o referido, na grande maioria das folhas de cálculo eletrónicas antigas, as células destinadas à introdução de informação pelos analistas possuem uma cor de texto preta, não cumprido o critério 82.1.

Relativamente às células que contêm fórmulas e texto, nas folhas de cálculo eletrónicas antigas é utilizada a cor de texto preta, cumprindo com os critérios 82.2 e 83. No entanto, existem casos, em número bastante reduzido, em os critérios não são cumpridos. No caso mais relevante a ser mencionado, os critérios são simultaneamente cumpridos e não cumpridos, não havendo consistência.

Esse caso está retratado na Figura 4.12 (apresentada no critério 7) em que existem células que contêm texto e fórmulas com a cor preta ou azul e células destinadas à inserção de informação por parte dos analistas que utilizam também uma das duas cores mencionadas. Estas não conformidades foram corrigidas como é possível verificar na Figura 4.13 (apresentada no critério 7).

Critérios 15.2 e 88

O critério 15.2 está relacionado com o critério 88, este último, e consequentemente, também o critério 8, geralmente cumprido em todas as folhas de cálculo antigas apesar de terem sido detetadas algumas que não o cumpriam, não possuindo o fundo das células destinadas à introdução de informação por parte dos analistas a cinzento claro, como exemplificado na Figura 4.14. Esta situação foi, no entanto, corrigida como é apresentado na Figura 4.15.

2	Produto G					
3						
4	Uniformidade de dose					
5						
6	Lote: 0				Data: 3-9-18 17:14	
7					Analista: 0	
8	Para valores de T (valor teórico de conteúdo individual) = 100%					
9						
10	VA = $ M - \bar{x} + K \times s$			Amostras		
11		1	#DIV/0!	11	21	
12	VA de 10 (L1) = 15,0	2	#DIV/0!	12	22	
13	VA de 30 (L1) = 25,0	3	#DIV/0!	13	23	
14		4	#DIV/0!	14	24	
15		5	#DIV/0!	15	25	
16		6	#DIV/0!	16	26	
17		7	#DIV/0!	17	27	
18		8	#DIV/0!	18	28	
19		9	#DIV/0!	19	29	
20		10	#DIV/0!	20	30	

Figura 4.14: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa do incumprimento dos critérios 15.2 e 88.

1						
2	Produto G					
3						
4	Uniformidade de Dose					
5						
6	Lote: 0				Analista: 0	
7					Data de Análise: 00-01-1900	
8	Para valores de T (valor teórico de conteúdo individual) = 100%					
9						
10	VA = $ M - \bar{X} + K \times s$			Amostras		
11		1	#DIV/0!	11	21	
12	VA de 10 (L1) = 15,0	2	#DIV/0!	12	22	
13	VA de 30 (L1) = 25,0	3	#DIV/0!	13	23	
14		4	#DIV/0!	14	24	
15		5	#DIV/0!	15	25	
16		6	#DIV/0!	16	26	
17		7	#DIV/0!	17	27	
18		8	#DIV/0!	18	28	
19		9	#DIV/0!	19	29	
20		10	#DIV/0!	20	30	

Figura 4.15: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir os critérios 15.2 e 88.

Critério 16

Não foram utilizadas macros e linguagem de programação (VBA) nas folhas de cálculo eletrónicas antigas e também não foram implementadas nas novas, visto não haver necessidade para tal.

Critério 17

Relativamente a este critério, há que referir que o *Microsoft Excel* não permite impedir a selecção do modo de cálculo e não existe forma de o evitar. É de notar ainda que quando um dado modo de cálculo é selecionado, ele fica ativo para todos os ficheiros executados com a aplicação (e consequentemente, para todas as folhas de cálculo eletrónicas). Além disso, o modo de cálculo selecionado fica ativo mesmo que não se tenha guardado a folha de cálculo eletrónica, e, por isso, se os ficheiros estiverem colocados numa rede local e forem acedidos pelos dispositivos conectados à mesma, ou, forem enviados para outros dispositivos por outros meios (por exemplo, *pens*), o modo de cálculo que é apresentado aquando da abertura dos ficheiros é o que estava selecionado aquando do fecho dos mesmos no dispositivo anterior.

Tendo em conta o que foi mencionado, aquando da alteração das folhas de cálculo eletrónicas antigas (para as novas), foi garantido que o modo de cálculo automático estava ativo aquando do fecho do ficheiro.

Critério 18

Este critério é geralmente cumprido em todas as folhas de cálculo eletrónicas antigas, estando a área de trabalho das mesmas limitada às linhas e colunas que são necessárias apresentar. No entanto, apesar de em número muito reduzido, algumas não cumpriam este critério, como é o caso da folha de cálculo eletrónica apresentada na Figura 4.16, que foi alterada, como apresentado na Figura 4.17.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1									
2	Produto H								
3									
4	Doseamento por HPLC								
5									
6	Lote:						Data:	4-9-18 10:51	
7							Analista:		
8									
9	Padrão		Diluições			Fator calibração			
10	Acetonido fluocinolona								
11	Lote								
12	Padrao 1 =		mg/50 ml -> 5 ml/50 ml -> 5 ml/50 ml			0,0000			
13	Padrao 2 =		mg/50 ml -> 5 ml/50 ml -> 5 ml/50 ml			0,0000			
14	Padrao 3 =		mg/50 ml -> 5 ml/50 ml -> 5 ml/50 ml			0,0000			
15	Potência =		%						
16	Humidade =		%						
17	Valerato de betametasona								
18	Lote					10 ml/50 ml			
19	Padrao 1 =		mg/100 ml -> 5 ml/50 ml			0,0000			
20	Padrao 2 =		mg/100 ml -> 5 ml/50 ml			0,0000			
21	Padrao 3 =		mg/100 ml -> 5 ml/50 ml			0,0000			
22	Potência =		%						
23	Humidade =		%						

Figura 4.16: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa do incumprimento do critério 18.

	A	B	C	D	E	F	G
1							
2	Produto H						
3							
4	Doseamento Por HPLC						
5							
6	Lote:		0		Analista:		
7					Data de Análise:		
8							
9							
10	Padrão		Diluições		Fator de Calibração		
11	Acetonido Fluocinolona						
12	Lote:						
13	Massa (MP1) =		mg/50 ml → 5 ml/50 ml → 5 ml/50 ml		0,0000		
14	Massa (MP2) =		mg/50 ml → 5 ml/50 ml → 5 ml/50 ml		0,0000		
15	Massa (MP3) =		mg/50 ml → 5 ml/50 ml → 5 ml/50 ml		0,0000		
16	Potência (PotP) (%) =						
17	Humidade (H) (%) =						
18	Valerato de Betametasona						
19	Lote:						
20	Massa (MP1) =		mg/100 ml → 5 ml/50 ml		0,0000		
21	Massa (MP2) =		mg/100 ml → 5 ml/50 ml		0,0000		
22	Massa (MP3) =		mg/100 ml → 5 ml/50 ml		0,0000		
23	Potência (PotP) (%) =						
24	Humidade (H) (%) =						

Figura 4.17: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 18.

Critérios 19 e 77

Estes dois critérios estão relacionados, sendo, portanto, analisados em conjunto.

Para a análise destes critérios, considera-se que a informação que deve ser formatada de modo a ser enfatizada são o título e subtítulo do livro, títulos atribuídos a células e a algumas células que contêm cálculos como é o caso da média, desvio padrão relativo, entre outros do mesmo tipo. Para a formatação desta informação mencionada considerou-se os critérios 77.1 e 77.3, não se recorrendo à

capitalização por os dois critérios mencionados serem suficientes para o objetivo que se pretende alcançar.

Relativamente ao critério 77.1, este critério é sempre cumprido, quer nas folhas de cálculo eletrónicas antigas, quer nas novas, visto que se utiliza diferentes tamanhos de letra que permitem hierarquizar a informação no título (tamanho 14), subtítulo (tamanho 12) e restante texto (tamanho 10).

Já o critério 77.3 nem sempre é cumprido nas folhas de cálculo eletrónicas antigas, sendo frequente detetar células em que o negrito não foi devidamente aplicado, como exemplificado pela folha de cálculo eletrónica antiga da Figura 4.16 (apresentada no critério 18), em que existem células que não estão a negrito (títulos de células) e células que não deviam estar a negrito (cálculos), aspetos que foram modificados, como apresentado na Figura 4.17 (apresentada no critério 18).

Critério 21

Este critério é geralmente sempre cumprido em todas as folhas de cálculo eletrónicas antigas. No entanto, foram detetadas folhas de cálculo eletrónicas antigas num número considerável que continham células formatadas como texto, nomeadamente, a que está apresentada na Figura 4.18, em que se pode verificar o formato “Texto” ativo e que abrange as células contidas no quadrado azul. Já a Figura 4.19 apresenta a correção efetuada que consistiu na mudança do formato de “Texto” para “Geral” nas células mencionadas, e, no caso das que contêm os números das amostras, também na implementação do apóstrofe.

Colar

Arial

10

A

N

I

S

Tipo de Letra

Alinhamento

ab

Moldar Texto

Geral

%

000

Formatar

Formatar como

Estilos de

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar como

Formatar

Figura 4.19: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 21.

Critério 22

Este critério é geralmente sempre cumprido nas folhas de cálculo eletrônicas antigas, havendo, no entanto, não conformidades em número considerável.

Uma não conformidade que é muito comum está relacionada com a não inclusão das unidades em células que calculam a média ou desvio padrão relativo, como exemplificado pela folha de cálculo eletrônica antiga da Figura 4.18 (apresentada no critério 21), que, não explicita também as unidades das células relativas às amostras. Tal aspeto foi corrigido como se posse constatar na Figura 4.19 (apresentada no critério 21).

Além disso, a grande maioria das folhas de cálculo eletrônicas associadas a um dado ensaio realizado em produtos que são cápsulas também não incluem as unidades nas células abrangidas pelo quadrado azul apresentadas na Figura 4.20. Tal facto deve-se à folha de cálculo eletrônica ter sido copiada de livro para livro, o que levou à propagação do erro. Esta não conformidade foi corrigida e está apresentada na Figura 4.21.

2	Produto I			
3				
4	Massa média do conteúdo			
5				
6	Lote:		Data:	4-9-18 11:25
7			Analista:	
8	Lote cápsulas:			
9	Peso da cápsula vazia:	mg		
10				
11	Massa média das cápsulas cheias:	mg		
12	Mínimo das cápsulas cheias:	mg		
13	Máximo das cápsulas cheias:	mg		
14				
15	Massa média teórica:	226,0 mg		
16	Massa média do conteúdo das cápsulas:	0 mg	Limites	
17	Mínimo do conteúdo das cápsulas:	0 mg	203,4	mg
18	Máximo do conteúdo das cápsulas:	0 mg	248,6	mg
19				
20	Uniformidade de massa -5%	0		
21	Uniformidade de massa +5%	0		
22				
23	Uniformidade de massa -10%	0		
24	Uniformidade de massa +10%	0		

Figura 4.20: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa do incumprimento do critério 22.

1	
2	Produto I
3	
4	Massa Média / Uniformidade de Massa
5	
6	Lote: 0
7	
8	
9	
10	Lote das Cápsulas:
11	Massa Média da Cápsula Vazia (mg) = 1,00000
12	
13	Massa Média das Cápsulas Cheias (mg) = 232,00000
14	Mínimo das Cápsulas Cheias (mg) = 230,00000
15	Máximo das Cápsulas Cheias (mg) = 233,00000
16	
17	
18	Limites:
19	Massa Média do Conteúdo das Cápsulas (mg) = 231,00000
20	Mínimo do Conteúdo das Cápsulas (mg) = 229,00000
21	Máximo do Conteúdo das Cápsulas (mg) = 232,00000
22	
23	Massa Média Teórica (mg) = 226,000
24	Massa Média +10% (mg) = 248,600
25	Massa Média -10% (mg) = 203,400
26	
27	Uniformidade de Massa +5% (mg) = 242,55000
28	Uniformidade de Massa -5% (mg) = 219,45000
29	
30	Uniformidade de Massa +10% (mg) = 254,10000
31	Uniformidade de Massa -10% (mg) = 207,90000

Figura 4.21: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 22.

Por fim, de referir que existiam algumas células de folhas de cálculo eletrônicas antigas com as unidades incorretas, como é o caso da apresentada na Figura 4.6 (apresentada no critério 6) em que a célula associada à trimebutina e à média dos seus valores não têm como unidade mg/supositório, mas sim, uma percentagem. Tal inconformidade foi corrigida, como é possível verificar na Figura 4.7 (apresentada no critério 6).

Critério 24 e 68.3

No geral, todas as folhas de cálculo eletrônicas antigas cumprem o critério 24, visto que, sempre que os analistas identificavam células cuja apresentação do texto contido nas mesmas não era completa alertavam para essa situação, pois, a folha de cálculo eletrónica impressa refletia esta não conformidade, que tinha de ser corrigida. Essas células podiam conter títulos que, de acordo com o critério 68.3, devem ser sempre legíveis, devendo por isso ser sempre apresentados na sua totalidade como menciona o critério 24.

No entanto, existem situações pontuais (raras) de não cumprimento. Um exemplo é a folha de cálculo eletrónica antiga apresentada na Figura 4.18 (apresentada no critério 21), posteriormente corrigida como demonstra a Figura 4.19 (apresentada no critério 21).

Critério 25

Existe um número significativo de folhas de cálculo eletrônicas antigas que não cumprem este critério. Um exemplo é a folha de cálculo eletrónica antiga apresentada na Figura 4.20 (apresentada no critério 22), posteriormente corrigida como demonstra a Figura 4.21 (apresentada no critério 22).

Critério 29

Relativamente a este critério, é de referir que as folhas de cálculo eletrônicas antigas não utilizam a funcionalidade da validação de dados (critério 29.3) visto que todos os parâmetros que são introduzidos pelos analistas não estão limitados a um intervalo teórico (como por exemplo, o pH) ou a alguma restrição específica que deva ser cumprida, não havendo por isso a necessidade de a utilizar e de a implementar.

Os restantes dois critérios foram, no entanto, considerados para a análise deste critério.

▪ Critério 29.1

Este critério está relacionado com a funcionalidade da verificação de erros que é disponibilizada pelo *Microsoft Excel* e que não só é útil durante o desenvolvimento ou verificação das folhas de cálculo eletrônicas, como também, aquando da utilização das mesmas, mas, neste caso, têm de estar desprotegidas.

Aquando da alteração das folhas de cálculo eletrônicas antigas foi garantido que esta funcionalidade estava devidamente ativada de modo a que qualquer erro ou inconsistência fossem detetados e alertados pela aplicação, como demonstra a Figura 4.22.

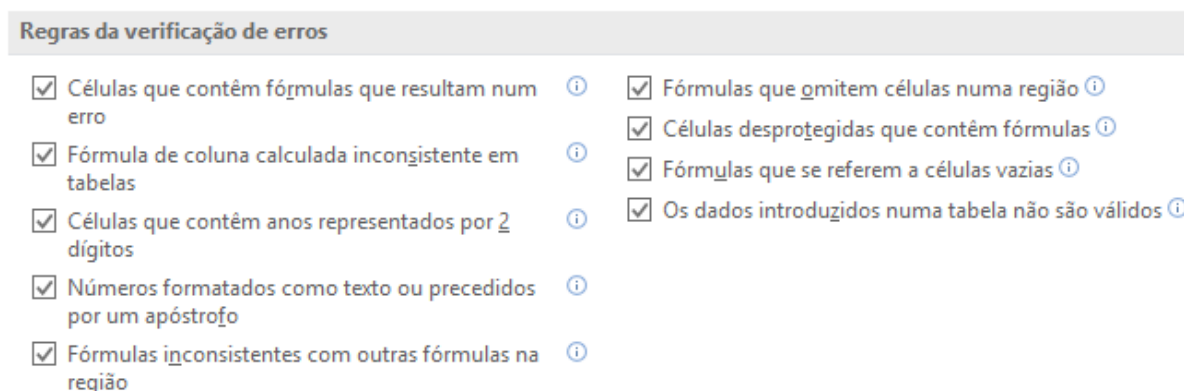


Figura 4.22: Funcionalidade da verificação de erros do Microsoft Excel ativada.

▪ **Critério 29.2**

Nas folhas de cálculo eletrônicas antigas, a formatação condicional é utilizada esporadicamente. Assim, a mesma foi implementada a todas as folhas de cálculo eletrônicas que necessitavam desta funcionalidade com o objetivo de alertar os utilizadores finais para a conformidade ou não conformidade dos valores:

- Inseridos pelos mesmos e que têm de estar contidos dentro de um limite específico, sem, no entanto, existirem restrições à inserção dos mesmos (é apenas analisado o valor presente na célula depois de ser inserido relativamente a um intervalo estipulado);
- Obtidos em cálculos que também têm de estar dentro de limites específicos para o ensaio ser considerado conforme.

Deste modo, um valor conforme é apresentado com a cor verde, e, um não conforme, com a cor vermelha.

Uma folha de cálculo eletrônica antiga que não utiliza a funcionalidade é a apresentada na Figura 4.23, tendo sido implementada, como demonstra a Figura 4.24.

1				
2	Produto J			
3				
4	Uniformidade de massa/ Volume médio /Teor individual			
5				
6	Lote:		Data: 2-9-18 12:49	
7			Analista:	
8				
9	Doseamento lote (g/10 ml)	2,031		
10	Doseamento teórico (g/10 ml)	2,000		
11	Densidade (g/ ml)	1,100		
12				
13	n	Peso (g)	Volume (ml)	g Pidolato de magnésio/ampola
14	1	10,9930	9,994	2,0297
15	2	11,0191	10,017	2,0345
16	3	11,0117	10,011	2,0332
17	4	10,9481	9,953	2,0214
18	5	11,0003	10,000	2,0311
19	6	10,9636	9,967	2,0243
20	7	10,9721	9,975	2,0258
21	8	10,9835	9,985	2,0280
22	9	10,9782	9,980	2,0270
23	10	10,9668	9,970	2,0249
24	11	10,9086	9,917	
25	12	10,9767	9,979	
26	13	10,9939	9,994	
27	14	10,9705	9,973	
28	15	11,0123	10,011	
29	16	11,0322	10,029	
30	17	10,9747	9,977	
31	18	10,9670	9,970	
32	19	10,9320	9,938	
33	20	10,9505	9,955	
34				
35	Média (g) =	10,97774	Média (ml) =	9,97976
36	RSD (%) =	0,27	RSD (%) =	0,27
37	Mínimo (g) =	10,9086	Mínimo (ml) =	9,9169
38	Máximo (g) =	11,0322	Máximo (ml) =	10,0293
39	Limites -10% =	9,87997	Limites -10% =	8,98179
40	Limites +10% =	12,07551	Limites +10% =	10,97774
41				
42	Volume = peso/densidade			
43				
44	Doseamento individual (g/ampola) = (Volume Individual x doseamento lote) / volume teórico			
45				
46	% = (doseamento Individual x 100)/doseamento teórico			

Figura 4.23: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa do incumprimento do critério 29.2.

1					
2	Produto J				
3					
4	Uniformidade de Massa / Volume Médio				
5					
6	Lote:	0		Analista:	
7				Data de Análise:	
8					
9					
10	Massa Volúmica (g/ml) =	1,100			
11	Doseamento do Lote (g/10 ml) =	2,031			
12	Doseamento Teórico (g/10 ml) =	2,000			
13					
14	n	Massa Individual (g)	Volume Individual (ml)	Doseamento Individual (g/ampola)	Doseamento Individual (%)
15	1	10,99300	9,994	2,030	101,485
16	2	11,01910	10,017	2,035	101,726
17	3	11,01170	10,011	2,033	101,658
18	4	10,94810	9,953	2,021	101,071
19	5	11,00030	10,000	2,031	101,553
20	6	10,96360	9,967	2,024	101,214
21	7	10,97210	9,975	2,026	101,292
22	8	10,98350	9,985	2,028	101,398
23	9	10,97820	9,980	2,027	101,349
24	10	10,96680	9,970	2,025	101,244
25	11	10,90860	9,917		
26	12	10,97670	9,979		
27	13	10,99390	9,994		
28	14	10,97050	9,973		
29	15	11,01230	10,011		
30	16	11,03220	10,029		
31	17	10,97470	9,977		
32	18	10,96700	9,970		
33	19	10,93200	9,938		
34	20	10,95050	9,955		
35					
36	Média (g) =	10,97774	Média (ml) =	9,980	
37	RSD (%) =	0,273	RSD (%) =	0,273	
38	Mínimo (g) =	10,90860			
39	Máximo (g) =	11,03220			
40	Limites -10% (g) =	9,87997			
41	Limites +10% (g) =	12,07551			
42	Limites -20% (g) =	8,78219			
43	Limites +20% (g) =	13,17329			
44					
45					
46	Volume Individual (ml) = $\frac{\text{Massa Individual}}{\text{Massa Volúmica}}$				
47					
48					
49	Doseamento Individual (g/ampola) = $\frac{\text{Volume Individual} \times \text{Doseamento do Lote}}{\text{Volume Teórico}}$				
50					
51					
52	Doseamento Individual (%) = $\frac{\text{Doseamento Individual} \times 100}{\text{Doseamento Teórico}}$				
53					
54					
55	Crítérios: Não mais de 2 massas individuais podem ultrapassar os limites de $\pm 10\%$ da massa média e nenhuma				
56	pode ultrapassar $\pm 20\%$ da massa média				
57	O volume médio, em ml, deve-se situar entre 9,5				
58	10,5				

Figura 4.24: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 29.2.

Foram ainda detetadas folhas de cálculo eletrónicas antigas que utilizavam a formatação condicional de forma incorreta, como é o exemplo da apresentada na Figura 4.25 em que não só:

- À célula da massa volúmica está aplicado um intervalo em que, depois de introduzido o valor, a funcionalidade informa se o mesmo pertence ou não ao intervalo através da apresentação da respetiva cor. No entanto, este parâmetro não está teoricamente limitado, não sendo, portanto, aplicável;

- As restantes células a vermelho estão restringidas com o mesmo intervalo aplicado à massa volumica, o que não é correto, além de não estarem restringidas teoricamente, não sendo também aplicável.

Estas situações foram corrigidas, como se pode verificar na Figura 4.26.

1					
2	Produto K				
3					
4	Uniformidade de massa/ Volume médio /Teor individual				
5					
6	Lote:			Data:	2-9-18 12:30
7				Analista:	
8					
9	Doseamento lote (g/10 ml)	5185,1700			
10	Doseamento teórico (g/10 ml)	5000,00			
11	Densidade (g/ml)	1,249			
12					
13	n	Peso (g)	Volume (ml)	g Aspartato arginina/ampola	%
14	1	12,69910	10,167	5271,9770	105,44
15	2	12,83430	10,276	5328,1047	106,56
16	3	12,76490	10,220	5299,2936	105,99
17	4	12,77620	10,229	5303,9847	106,08
18	5	12,80010	10,248	5313,9067	106,28
19	6	12,77330	10,227	5302,7808	106,06
20	7	12,80880	10,255	5317,5185	106,35
21	8	12,80680	10,254	5316,6882	106,33
22	9	12,74560	10,205	5291,2812	105,83
23	10	12,74380	10,203	5290,5340	105,81
24	11	12,82620	10,269		
25	12	12,80900	10,255		
26	13	12,75030	10,208		
27	14	12,81100	10,257		
28	15	12,77690	10,230		
29	16	12,81640	10,261		
30	17	12,79390	10,243		
31	18	12,75390	10,211		
32	19	12,78220	10,234		
33	20	12,82270	10,266		
34					
35	Média (g) =	12,78	Média (ml) =	10,24	
36	RSD (%) =	0,27	RSD (%) =	0,27	
37	Mínimo (g) =	12,70	Mínimo (ml) =	10,17	
38	Máximo (g) =	12,83	Máximo (ml) =	10,28	
39	Limites -10% =	11,51	Limites -10% =	9,21	
40	Limites +10% =	14,06	Limites +10% =	11,26	

Figura 4.25: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa da incorreta utilização da formatação condicional.

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

Produto K

Uniformidade de Massa e de Volume / Volume Médio

Lote:0

Massa Volúmica (g/ml) =1,249

Doseamento do Lote (g/10 ml) =5185,170

Doseamento Teórico (g/10 ml) =5000,000

n	Massa Individual (g)
1	12,69910
2	12,83430
3	12,76490
4	12,77620
5	12,80010
6	12,77330
7	12,80880
8	12,80680
9	12,74560
10	12,74380
11	12,82620
12	12,80900
13	12,75030
14	12,81100
15	12,77690
16	12,81640
17	12,79390
18	12,75390
19	12,78220
20	12,82270

Média (g) =12,78477

RSD (%) =0,270

Mínimo (g) =12,69910

Máximo (g) =12,83430

Limites +10% (g) =14,06325

Limites -10% (g) =11,50629

Limites +20% (g) =15,34172

Limites -20% (g) =10,22782

Volume Individual (ml)

Doseamento Individual (g /ampola)

Doseamento Individual (%)

10,167	5271,977	105,440
10,276	5328,105	106,562
10,220	5299,294	105,986
10,229	5303,985	106,080
10,248	5313,907	106,278
10,227	5302,781	106,056
10,255	5317,518	106,350
10,254	5316,688	106,334
10,205	5291,281	105,826
10,203	5290,534	105,811
10,269		
10,255		
10,208		
10,237		
10,230		
10,261		
10,243		
10,211		
10,234		
10,266		

Média (ml) =10,236

RSD (%) =0,270

Página 1

Figura 4.26: Folha de cálculo eletrônica alterada quanto à utilização incorreta da formatação condicional.

Critério 30

▪ Critério 30.1

Este critério nunca é cumprido nas folhas de cálculo eletrônicas antigas, tendo sido posteriormente aplicado a todas de modo a que, quando o analista abra o ficheiro, por não ter conhecimento da palavra-passe que quando introduzida lhe permite o acesso à escrita, ele apenas possa selecionar a opção “Só de leitura”. Deste modo, qualquer alteração que tenha de ser efetuada e guardada só pode ser realizada pela pessoa com conhecimento da palavra-passe, caso contrário, nenhuma alteração será guardada.

De referir ainda que o modo de leitura não é desativável da forma que foi implementado sendo vantajoso, pois, assegura que não é removido e que a integridade da informação se mantém.

A Figura 4.27 demonstra a apresentação da mensagem resultante da implementação deste critério aquando da abertura das folhas de cálculo eletrônicas.

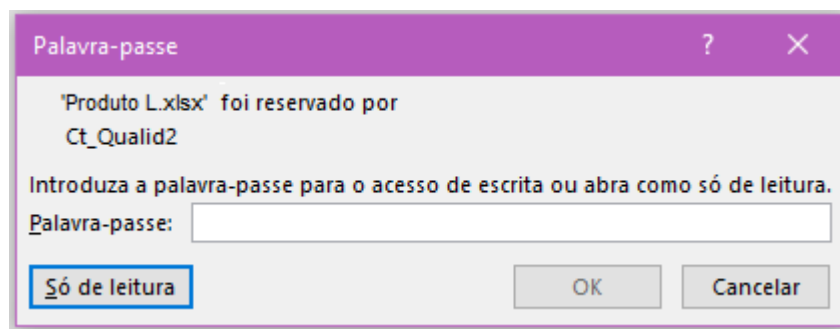


Figura 4.27: Mensagem de abertura de um ficheiro do *Microsoft Excel* protegido pelo modo de leitura implementado.

▪ **Critério 30.2**

Este critério nunca é cumprido nas folhas de cálculo eletrónicas antigas, tendo sido posteriormente aplicado a todas. A Figura 4.28 apresenta uma das folhas de cálculo eletrónicas antigas em que a funcionalidade referente a este critério não está ativa, pois, é apresentada a opção “Proteger Livro” sem esta estar selecionada, visto que, não apresenta uma cor de fundo a cinzento mais escuro. Já a Figura 4.29 apresenta a implementação do critério à mesma em que é apresentada a mesma opção mencionada, mas, selecionada.

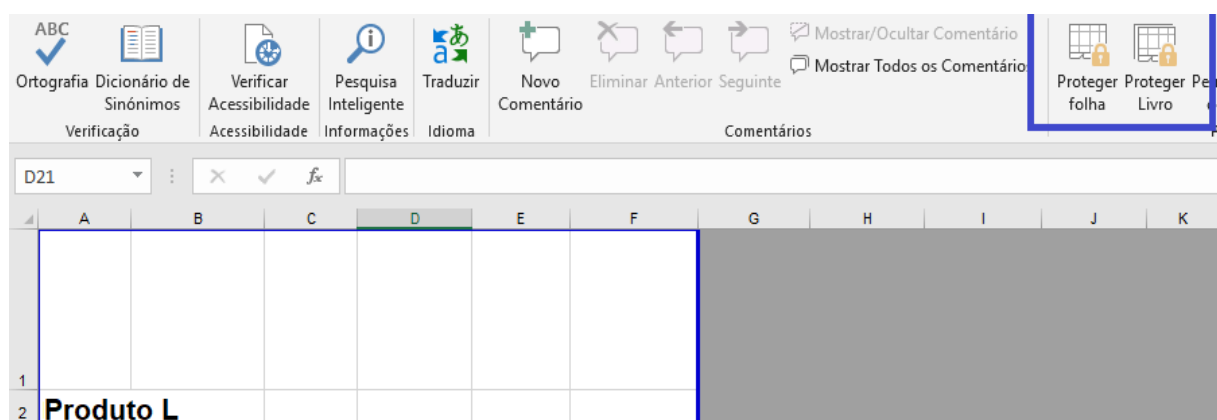


Figura 4.28: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa do incumprimento do critério 30.2.

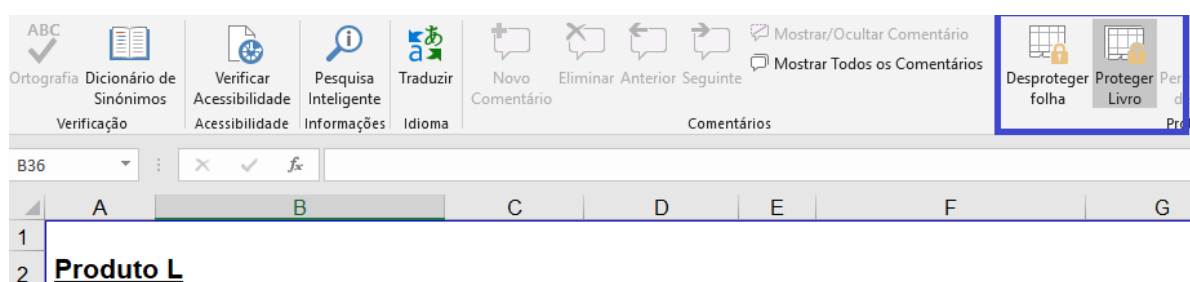


Figura 4.29: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 30.2.

▪ **Critério 30.3**

Este critério é geralmente sempre cumprido nas folhas de cálculo eletrónicas antigas, mas, foram detetadas algumas não conformidades pontuais. No exemplo da Figura 4.28 (apresentada no critério 30.2), a folha de cálculo eletrónica apresenta a opção “Proteger folha”, indicando que a mesma se encontra desprotegida o que não permite proteger as células que não possam ser alteráveis pelos analistas e que possam estar bloqueadas/protegidas para tal. Este erro foi corrigido como demonstra a Figura 4.29 (apresentada no critério 30.2), em que é apresentada a opção “Desproteger folha”, indicando que a mesma está protegida.

▪ **Critério 30.4.1**

Este critério é geralmente sempre cumprido nas folhas de cálculo eletrónicas antigas, apesar de haver casos pontuais (raros) de não conformidade como é o caso da apresentada na Figura 4.30, em que a célula que contém o lote do produto que está a referenciar uma célula pertencente a outra folha de cálculo eletrónica onde o mesmo é introduzido pelo analista (de modo a que não tenha de introduzi-lo mais do que uma vez), não está protegida apesar de a folha de cálculo eletrónica estar. A sua correção está apresentada na Figura 4.31.

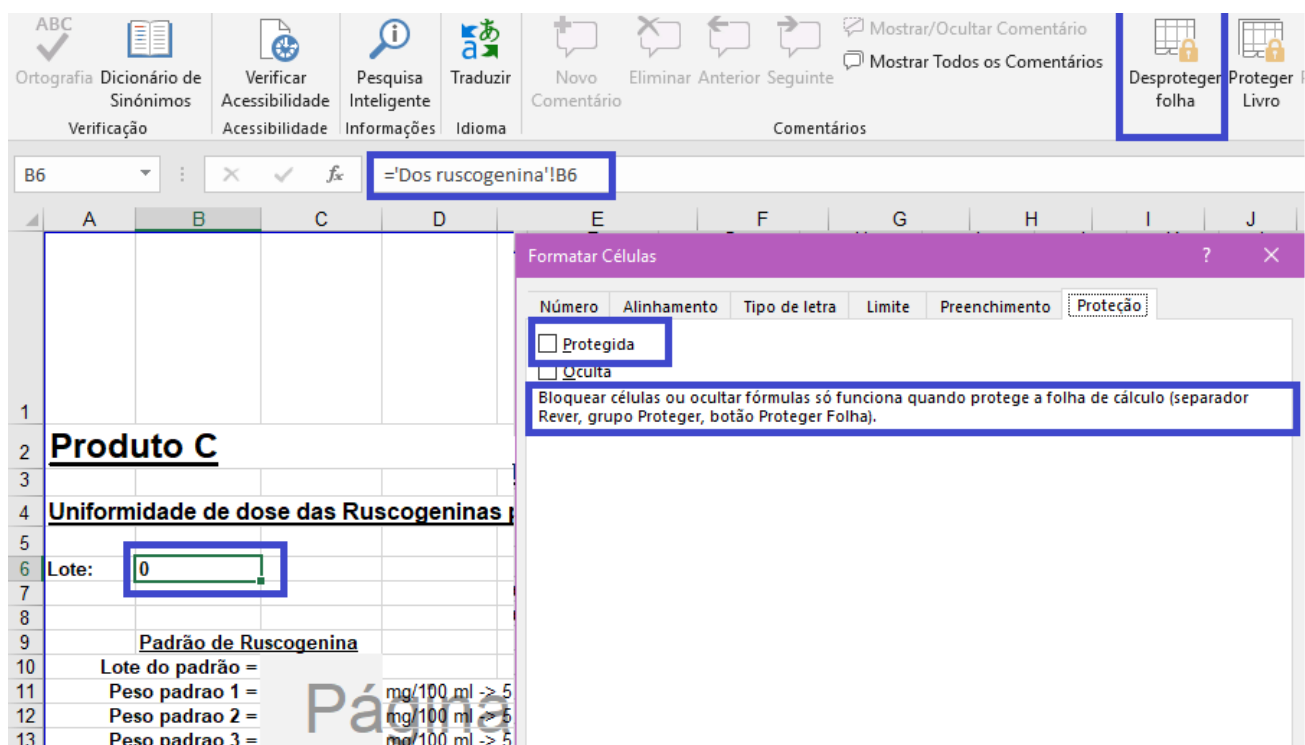


Figura 4.30: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa do incumprimento do critério 30.4.1.

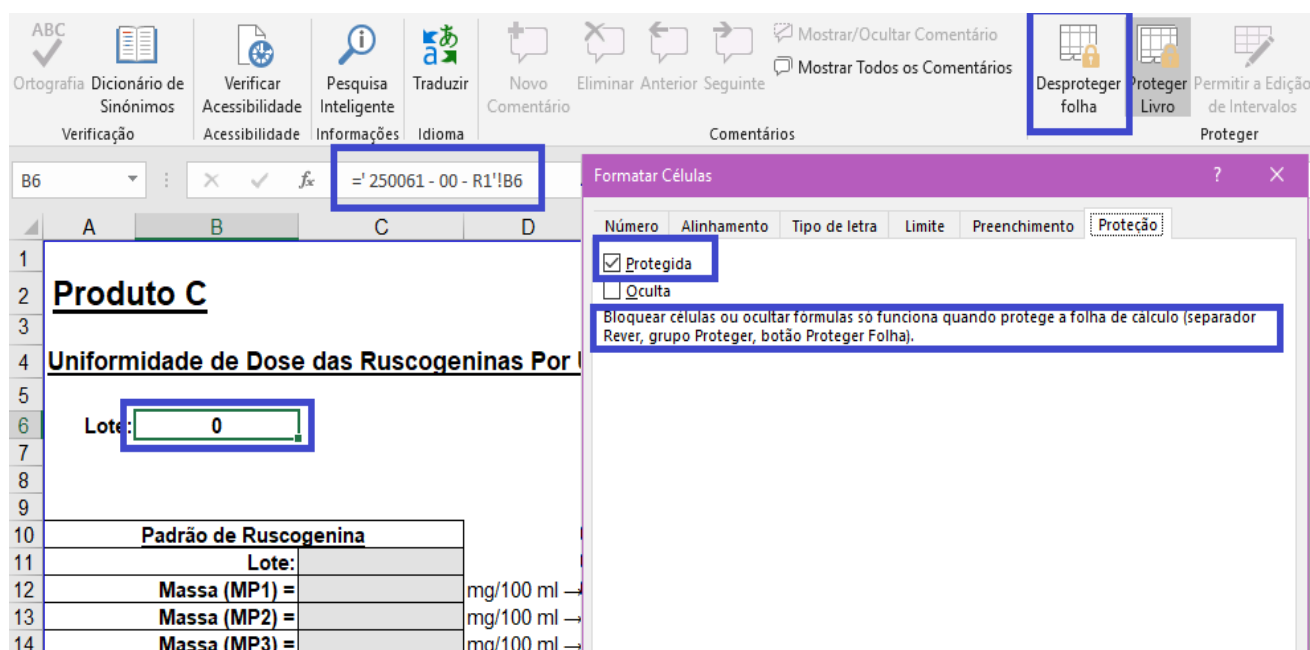


Figura 4.31: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 30.4.1.

É de referir que existe uma folha de cálculo eletrónica (nova e antiga), presente em poucos produtos/livros, que contém um gráfico que necessita de estar obrigatoriamente desprotegida. Isto

deve-se ao facto de os analistas terem de utilizar uma funcionalidade que lhes permite fazer uma regressão linear e que só funciona devidamente se estiver desprotegida.

▪ **Critério 30.4.2**

Este critério é geralmente sempre cumprido nas folhas de cálculo eletrónicas antigas visto que, quando os analistas estavam impossibilitados de inserir informação em células destinadas a tal, este erro era corrigido de imediato de modo aos mesmos poderem utilizar a folha de cálculo eletrónica em causa. No entanto, foram detetados casos pontuais como o apresentado na Figura 4.32, em que as células respetivas à introdução dos valores referentes às vinte amostras finais estavam protegidas e era apresentada uma mensagem a referir esta situação. Esta folha de cálculo eletrónica está presente em muitos produtos pois o ensaio que representa é realizado em muitos produtos (acabados), e, devido à sua cópia entre livros, detetou-se este erro num número considerável de folhas de cálculo eletrónicas. A Figura 4.33 demonstra a correção efetuada.

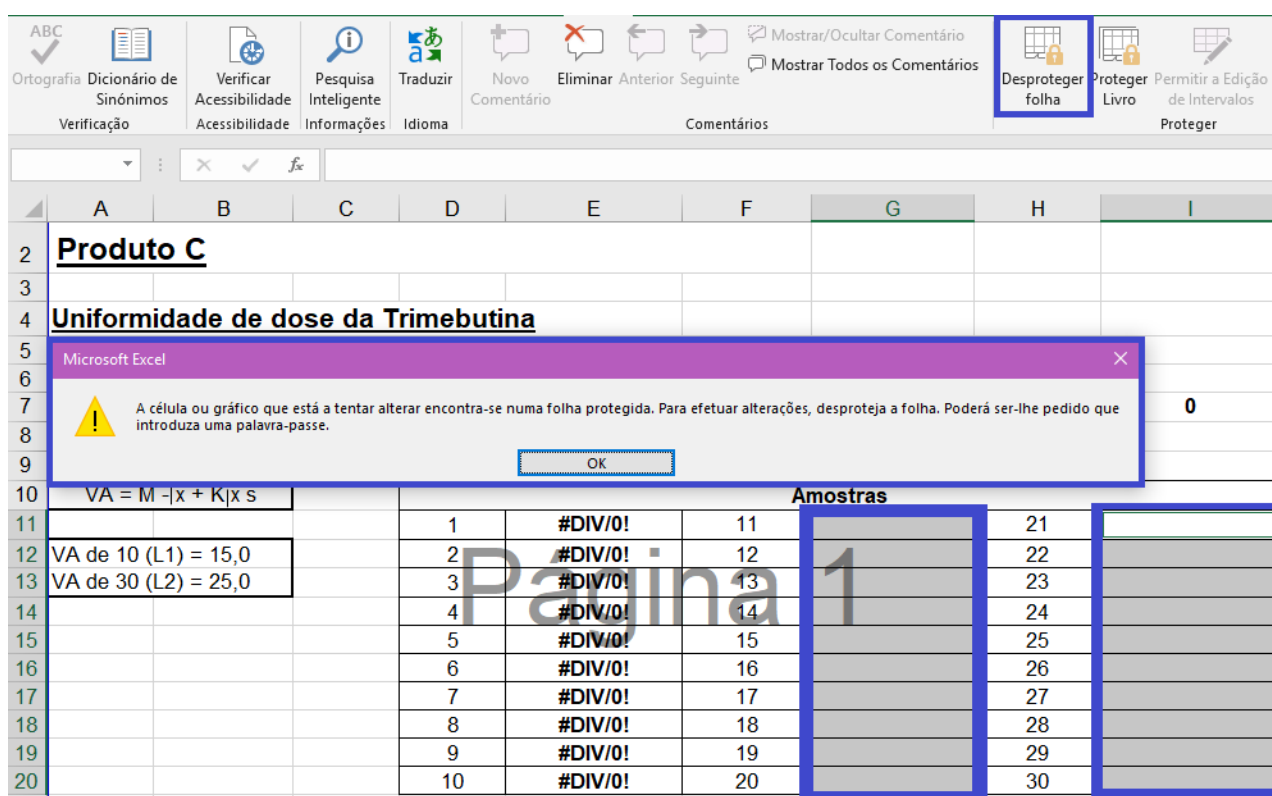


Figura 4.32: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa do incumprimento do critério 30.4.2.

<div> <div> <div>ABC</div> <div>Ortografia</div> </div> <div> <div>Dicionário de Sinónimos</div> <div>Verificação</div> </div> <div> <div>Verificar Acessibilidade</div> <div>Acessibilidade</div> </div> <div> <div>Pesquisa Inteligente</div> <div>Informações</div> </div> <div> <div>Traduzir</div> <div>Idioma</div> </div> <div> <div>Novo Comentário</div> <div>Comentários</div> </div> <div> <div>Eliminar Anterior</div> <div>Comentários</div> </div> <div> <div>Seguinte</div> <div>Comentários</div> </div> <div> <div>Mostrar/Ocultar Comentário</div> <div>Comentários</div> </div> <div> <div>Mostrar Todos os Comentários</div> <div>Comentários</div> </div> <div> <div>Desproteger folha</div> <div>Proteger folha</div> </div> <div> <div>Proteger Livro</div> <div>Proteger</div> </div> <div> <div>Permitir a Edição de Intervalos</div> <div>Proteger</div> </div> <div> <div>Anular Partilha de Livro</div> <div>Proteger</div> </div> <div> <div>Começar a Utilizar Tinta</div> <div>Tinta</div> </div> <div> <div>Ocultar Tinta Digital</div> <div>Tinta</div> </div> </div>									
K1									
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	Produto C								
2									
3									
4	Uniformidade de Dose da Trimebutina								
5									
6	Lote:	0							
7							Analista:	0	
8	Para valores de T (valor teórico de conteúdo individual) = 100%						Data de Análise:	00-01-1900	
9									
10	VA = M - X + K x s		Amostras						
11			1	#DIV/0!	11	1,000	21	1,000	
12	VA de 10 (L1) = 15,0		2	#DIV/0!	12	1,000	22	1,000	
13	VA de 30 (L2) = 25,0		3	#DIV/0!	13	1,000	23	1,000	
14			4	#DIV/0!	14	1,000	24	1,000	
15			5	#DIV/0!	15	1,000	25	1,000	
16			6	#DIV/0!	16	1,000	26	1,000	
17			7	#DIV/0!	17	1,000	27	1,000	
18			8	#DIV/0!	18	1,000	28	1,000	
19			9	#DIV/0!	19	1,000	29	1,000	
20			10	#DIV/0!	20	1,000	30	1,000	

Figura 4.33: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 30.4.2.

Critério 31

Este critério aplica-se à funcionalidade “Proteger folha” visto que a “Proteger Livro” não era utilizada nas folhas de cálculo eletrônicas antigas.

Este critério é geralmente cumprido apesar de terem sido detetados casos em que a funcionalidade está ativada, mas, sem recurso a uma palavra-passe, podendo ser facilmente desativada.

Critério 32

Às folhas de cálculo eletrônicas antigas não estava associada uma lista com a palavra-passe utilizada para a funcionalidade “Proteger folha”. Assim, foi criada uma lista que possui a palavra-passe utilizada, não só nessa funcionalidade, como também na “Proteger Livro” e também no acesso à escrita aquando da abertura do ficheiro que apresenta a mensagem relativa ao modo de leitura.

Critério 33

Apesar de alguma falta de consistência na organização da informação, as folhas de cálculo eletrônicas antigas cumprem este critério visto que são lidas deste a célula do topo esquerdo à célula inferior direita. As novas também cumprem, apresentando um maior nível de organização.

É de salientar que, no entanto, por vezes, a ordem de disposição das folhas de cálculo eletrônicas não é a mais correta visto que a primeira folha de cálculo eletrônica (correspondente ao primeiro separador) deve ser a que contém a célula destinada à introdução do lote do produto por

parte do analista, célula esta que é referenciada nas restantes folhas de cálculo eletrónicas. Assim, caso este aspeto não seja cumprido, não se cumpre igualmente o critério pois a informação não é lida deste a primeira folha de cálculo eletrónica à última. Um exemplo desta não conformidade é a folha de cálculo eletrónica antiga apresentada na Figura 4.34, que é a primeira folha de cálculo eletrónica em relação às restantes e contém a célula do lote referenciada a outra célula pertencente a outra folha de cálculo posterior à mesma. Tal inconformidade foi corrigida, como apresentado na Figura 4.35.

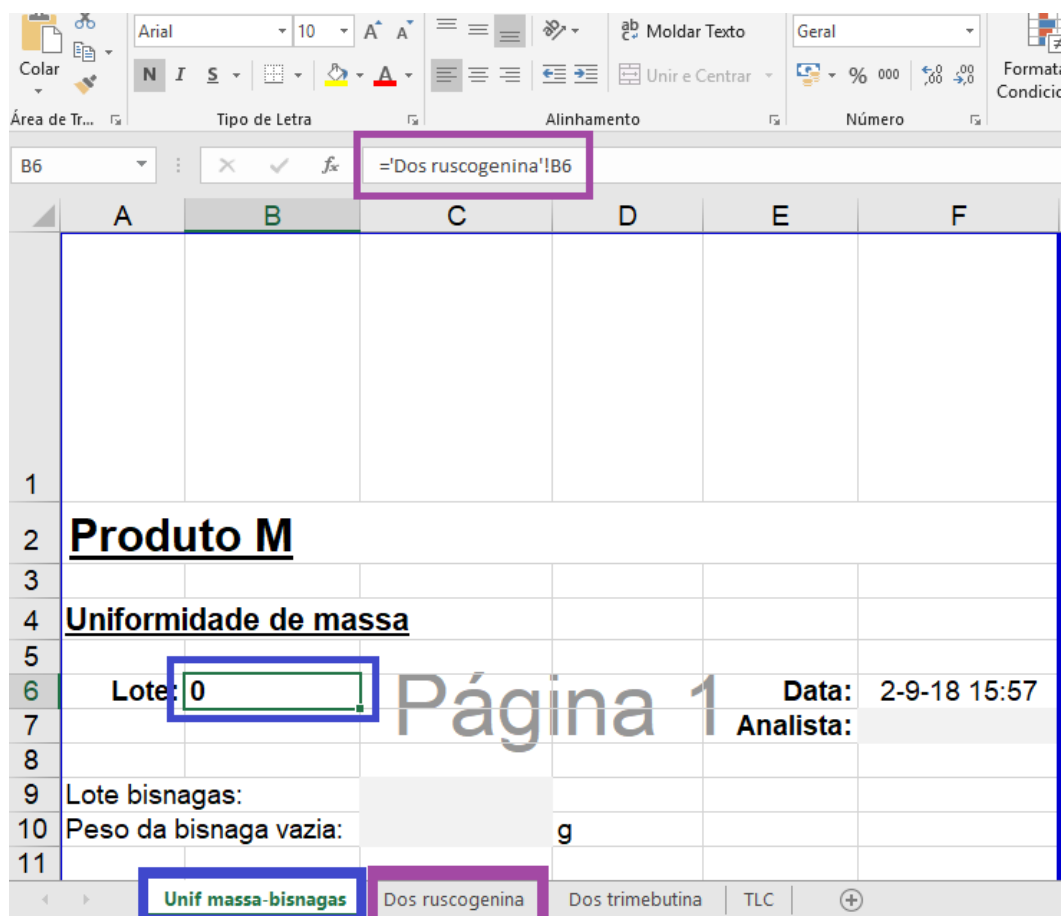


Figura 4.34: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa do incumprimento do critério 33.

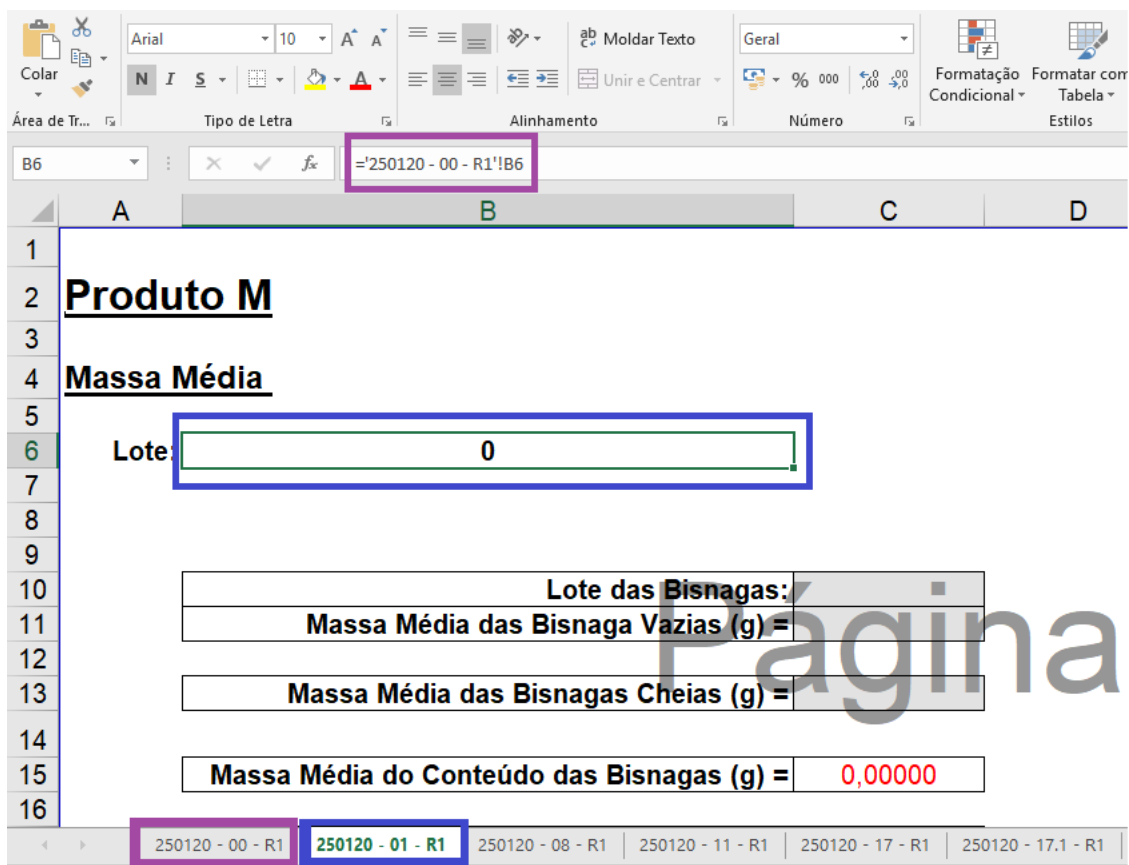


Figura 4.35: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 33.

Critério 34

Este critério é sempre cumprido, quer nas folhas de cálculo eletrônicas antigas, quer nas novas, visto que, cada livro contém toda a informação relativa a um dado produto (acabado ou de estabilidade) e, além disso, cada folha de cálculo eletrônica representa um dado ensaio, executando em alguns casos em que se combina ensaios visto não se justificar separá-los pois utilizam a mesma informação base.

Critério 35

Relativamente a este critério, visto que o que se pretende é que cada folha de cálculo eletrônica contenha toda a informação correspondente a um dado ensaio, optou-se, quer nas folhas de cálculo eletrônicas antigas, quer nas novas, por dispor as células mencionadas em áreas fisicamente diferentes pertencentes à mesma folha de cálculo eletrônica (critério 35.2). No entanto, num número considerável de folhas de cálculo eletrônicas antigas e, consequentemente, novas, não é possível dispor todas as células assumptivas e não assumptivas de uma forma alternativa de tal modo a que estejam separadas fisicamente em diferentes áreas (não alternadas), pois, a compreensão da folha de cálculo eletrônica seria menos intuitiva para os analistas, não sendo, portanto, uma vantagem. É de

referir que, no entanto, as folhas de cálculo eletrônicas foram organizadas o melhor possível de modo a que sempre que possível, as células assumptivas fossem dispostas em primeiro lugar e, de seguida, as células não assumptivas, mesmo que ambas estejam próximas umas das outras.

Desta forma, existem folhas de cálculo eletrônicas antigas que foram melhoradas relativamente a este critério, como é o caso da folha de cálculo eletrônica apresentada na Figura 4.36, em que as células assumptivas e não assumptivas estavam dispostas alternadamente. A mesma foi corrigida quanto a este aspeto tal como demonstra a Figura 4.37, tendo sido alterada a ordem das células.

2	<u>Produto N</u>			
3				
4	<u>Dissolução por UV do Diclofenac sódico</u>			
5				
6	Lote:		Data:	2-9-18 16:14
7			Analista:	
8				
9	<u>Padrão de Diclofenac sódico</u>			
10	Lote do padrão =			
11	Peso padrao 1 =		mg/100 ml -> 1 ml/50 ml	
12	Peso padrao 2 =		mg/100 ml -> 1 ml/50 ml	
13	Peso padrao 3 =		mg/100 ml -> 1 ml/50 ml	
14	Potência do padrao =		%	
15	Humidade do padrão =		%	
16				
17	Fator Calibração P1 =	0,000		
18	Fator Calibração P2 =	0,000		
19	Fator Calibração P3 =	0,000		
20				
21	Temp. inicial (°C):			
22	Temp. final (°C):			
23				

Figura 4.36: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa do modo de disposição alternado das células assumptivas e não assumptivas.

1	
2	Produto N
3	
4	Dissolução do Diclofenac Sódico Por UV
5	
6	Lote: 0
7	
8	
9	
10	Padrão de Diclofenac Sódico
11	Lote :
12	Massa (MP1) = mg/100 ml → 1 ml/50 ml
13	Massa (MP2) = mg/100 ml → 1 ml/50 ml
14	Massa (MP3) = mg/100 ml → 1 ml/50 ml
15	Potência (PotP) (%) =
16	Humidade (H) (%) =
17	
18	Temp. Inicial (°C) =
19	Temp. Final (°C) =
20	
21	Fator de Calibração MP1 = 0,0000
22	Fator de Calibração MP2 = 0,0000
23	Fator de Calibração MP3 = 0,0000

Figura 4.37: Folha de cálculo exemplificativa da alteração do modo de disposição alternado das células assumptivas e não assumptivas.

Apesar destas correções realizadas a algumas folhas de cálculo eletrónicas antigas, como já foi referido, nem todas as novas folhas de cálculo eletrónicas cumprem o critério, como exemplificado na Figura 4.10 (apresentada no critério 7), em que existem células assumptivas e não assumptivas dispostas alternadamente (sem cumprirem a ordem mencionada).

▪ **Critério 35.3.2**

Este critério é sempre cumprido, quer nas folhas de cálculo eletrónicas antigas, quer nas novas, visto que, todas as somas, médias, máximos e mínimos, desvios padrão relativos, entre outros, estão colocados em células próximas das células que utilizam para os respetivos cálculos, como exemplifica a folha de cálculo eletrónica antiga da Figura 4.23 (apresentada no critério 29.3) e a da Figura 4.24 (apresentada no critério 29.3), correspondente à mesma ,mas, modificada posteriormente relativamente a outro critério.

Critério 36

Este critério é geralmente cumprido apesar de terem sido detetados livros que não continham folhas de cálculo eletrónicas referentes a um ou a vários ensaios realizados, como é o caso do exemplo da Figura 4.38, cuja folha de cálculo eletrónica foi desenvolvida e incluída no livro que continha apenas duas folhas de cálculo. A folha de cálculo eletrónica criada está apresentada na Figura 4.39, sendo que o livro passou a conter quatro folhas de cálculo correspondentes às duas que estavam anteriormente

presentes, à desenvolvida e que é apresentada, e à capa, que será abordada nos critérios relativos à temática da “Documentação das Folhas de Cálculo Eletrônicas”.

2	Produto O	
3		
4	Doseamento da Messalazina por HPLC	
5		
6	Lote:	Data: 2-9-18 16:43
7		Analista:
8		
9	Padrão de Messalazina	
10	Lote do padrão =	
11	Peso padrao 1 =	mg/100 ml
12	Peso padrao 2 =	mg/100 ml
13	Peso padrao 3 =	mg/100 ml
14	Potência do padrao =	%
15	Humidade do padrão =	%
16		
17	Fator Calibração P1 =	0,000
18	Fator Calibração P2 =	0,000
19	Fator Calibração P3 =	0,000
20		
21	Amostra: 1 sup./200 ml -> 5 ml/100 ml	
22		
23	Critérios: r^2 padrões $\geq 0,990$	
24	RSD padrões $\leq 2\%$	
25	RSD 2inj amostras $\leq 2\%$	
26	RSD 4inj amostras $\leq 3\%$	
27	RSD 2 tomas amostras $\leq 3\%$	
28		
29	Limites: 950,0 mg/sup - 1050,0 mg/sup	
30		
31	Fator calibração = $(MP \times PotP \times 2 \times (100-H)) / (5 \times 100)$	
32		
33	Messalazina mg/sup = $(AA \times \text{Fator calibração} \times Mm) / (AP \times MA)$	
	<div> <div>Doseamento</div> <div>Subs relacionadas</div> <div>+</div> </div>	

Figura 4.38: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa do incumprimento do critério 36.

1	
2	Produto O
3	
4	Massa Média / Uniformidade de Massa
5	
6	Lote: 0
7	
8	
9	
10	Massa Média (g) =
11	Massa Mínima (g) =
12	Massa Máxima (g) =
13	
14	Limites:
15	Massa Média Teórica (g) = 2,704
16	Massa Média Teórica +5% (g) = 2,839
17	Massa Média Teórica -5% (g) = 2,569
18	
19	Uniformidade da Massa +5% (g) = 0,00000
20	Uniformidade da Massa -5% (g) = 0,00000
21	
22	Uniformidade da Massa +10% (g) = 0,00000
23	Uniformidade da Massa -10% (g) = 0,00000
24	
25	Crítérios: A massa média deve estar entre 2,569 e 2,839 g
26	Não mais de 2 supositórios podem ultrapassar os limites de $\pm 5\%$ da
27	massa média e nenhum pode ultrapassar $\pm 10\%$ da massa média
28	
29	Obs.:
30	

Analista:
 Data de Análise:

Página 1

250250 - 00 - R1	250250 - 01 02 - R1	250250 - 03 - R1	250250 - 04 - R1	+
------------------	---------------------	------------------	------------------	---

Figura 4.39: Folha de cálculo eletrónica desenvolvida de modo a cumprir o critério 36.

Um outro exemplo é a folha de cálculo eletrónica apresentada na Figura 4.40 que foi desenvolvida, ao contrário do exemplo anterior, sem ter por base outra folha de cálculo eletrónica com o mesmo ensaio visto que o mesmo nunca tinha sido implementado nos ficheiros que o deveriam conter devido à incorreta interpretação do documento de cada produto onde está mencionado.

1	
2	Produto 1
3	
4	Uniformidade de Teor
5	
6	Lote: 0
7	
8	
9	
10	Amostras (%)
11	1
12	2
13	3
14	4
15	5
16	6
17	7
18	8
19	9
20	10
21	11
22	12
23	13
24	14
25	15
26	16
27	17
28	18
29	19
30	20
31	21
32	22
33	23
34	24
35	25
36	26
37	27
38	28
39	29
40	30

10 Amostras	
Teor Médio (%) =	Nº de Valores Não Pertencentes aos Intervalos
Teor Médio + 15% (%) =	
Teor Médio - 15% (%) =	
Teor Médio + 25% (%) =	
Teor Médio - 25% (%) =	

Resultado:

30 Amostras	
Teor Médio (%) =	Nº de Valores Não Pertencentes aos Intervalos
Teor Médio + 15% (%) =	
Teor Médio - 15% (%) =	
Teor Médio + 25% (%) =	
Teor Médio - 25% (%) =	

Resultado:

Figura 4.40: Folha de cálculo eletrónica desenvolvida de modo a cumprir o critério 36.

Foi ainda eliminado um livro referente a um dado produto que deixou de ser analisado, e, também desenvolvidos livros que, ou, não estavam presentes na pasta como era suposto, ou, que correspondem a produtos que foram introduzidos no LCQ para a realização de ensaios (são novos). De igual forma, foram eliminadas algumas folhas de cálculo eletrónicas nos livros de produtos de estabilidade correspondentes a ensaios que só se realizam na forma acabada, devendo-se sobretudo à sua não eliminação depois da cópia de um livro para outro.

Critério 37

Este critério é geralmente sempre cumprido, quer nas folhas de cálculo antigas apesar de terem sido detetados alguns casos pontuais (raros) em que as linhas 28 e 45 não estão totalmente visíveis, como é o caso da folha de cálculo eletrónica apresentada na Figura 4.12 (apresentada no critério 7), que foi posteriormente corrigida, como demonstra a Figura 4.13 (apresentada no critério 7).

Critério 38

Este critério é geralmente sempre cumprido nas folhas de cálculo eletrônicas antigas, havendo, no entanto, casos pontuais em que existe espaço entre as células que contêm títulos e as células que estes representam, como demonstra a Figura 4.41. Esta situação foi, no entanto, corrigida, como demonstra a Figura 4.42.

A10						
2	Produto M					
3						
4	Uniformidade de massa					
5						
6	Lote: 0				Data:	2-9-18 17:06
7					Analista:	
8						
9	Lote bisnagas:					
10	Peso da bisnaga vazia:					
11						
12	Massa média das bisnagas cheias:					
13	Mínimo das bisnagas cheias:					
14	Máximo das bisnagas cheias:					
15						Limites (g)
16	Massa média do conteúdo das bisnagas:		0,00000	g		
17	Mínimo do conteúdo das bisnagas:		0,00000	g		50,0
18	Máximo do conteúdo das bisnagas:		0,00000	g		52,5
19						
20	Obs.:					

Figura 4.41: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa do incumprimento do critério 38.

B11		✕	✓	f_x	Massa Média das Bisnaga Vazias (g) =
	A	B	C	D	
1					
2		Produto M			
3					
4		Massa Média			
5					
6		Lote:	0		
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					
21					
22					
23					

Figura 4.42: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 38.

Critério 39

Este critério é geralmente sempre cumprido nas folhas de cálculo eletrónicas antigas, havendo alguns casos (raros) em que não foram deixados espaços em branco de modo a separar melhor a informação. Um exemplo é o da folha de cálculo eletrónica antiga apresentada na Figura 4.43 em que a célula que calcula a média das soluções branco utilizadas na titulação não está separada das células que estão relacionadas com as amostras. Esta não conformidade foi corrigida, como apresentado na Figura 4.44.

2	Produto M			
3				
4	Doseamento da trimebutina por potenciometria			
5				
6	Lote: 0		Data: 2-9-18 17:43	
7			Analista:	
8				
9	Volume HClO ₄ 0,1N (ml)			
10	Branco	Vb1 =		
11		Vb2 =		
12		Vb3 =		
13	Média Vb =		#DIV/0!	toma (g)
14	Amostra	Va1 =		#DIV/0!
15		Va2 =		#DIV/0!
16	Média:			#DIV/0!
17	RSD (%):			#DIV/0!

Figura 4.43: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa do incumprimento do critério 39.

1				
2	Produto M			
3				
4	Doseamento da Trimebutina Por Titulação			
5				
6	Lote:	0	Analista:	
7			Data de Análise:	
8				
9				
10	Volume Ácido Perclórico 0,1N Gasto (ml)			
11	Branco (VB)	VB 1		
12		VB 2		
13		VB 3		
14		Média (ml) =	#DIV/0!	
15				
16				
17	Amostra (VA)	VA 1		#DIV/0!
18		VA 2		#DIV/0!
19	Média (mg/g) =			#DIV/0!
20	RSD (%) =			#DIV/0!

Figura 4.44: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 39.

Um outro exemplo é o da folha de cálculo eletrônica antiga apresentada na Figura 4.45 em que não foram deixados espaços em branco entre o título, o subtítulo, a célula relativa ao lote do produto e toda a restante informação. Tal aspeto foi corrigido, como apresentado na Figura 4.46.

	A	B	C	D	E	F	G	H
1								
2	Produto P		Página 1					
3	Cromatografia em Camada Fina							
4	Lote:							Data: 02-09-2018 17:53
5	Ensaio:		Identificação do sulfato de neomicina					
6	Placa:		Silica gel 60		Marca:		Artigo:	
7	Eluente: metanol/álcool isopropílico/diclorometano/amônia/água (4:2:2:1,5)							
8	Revelador: Solução de ninidrina 0,2% em butanol e posterior aquecimento a 105°C/5 min							
9	Obs.:							

Figura 4.45: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa do incumprimento do critério 39.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1											
2	Produto P										
3											
4	Identificação do Sulfato de Neomicina Por Cromatografia em Camada Fina (CCF)										
5											
6	Lote:										Analista:
7											Data de Análise:
8											
9											
10	Placa: Silica Gel com 0,25 nm de Espessura				Marca:	Artigo:					
11	Eluente: Metanol / Álcool Isopropílico / Diclorometano / Amônia / Água R (4:2:2:1,5)										
12	Revelador: Solução de Ninidrina 0,2% em Butanol e posterior aquecimento a 105 °C durante 5 minutos										
13	Percurso: Desenvolver até que o eluente atinja 3/4 da placa										
14	Amostra: 1 g Amostra/Tubo de Centrifuga de 15 ml										
15	Critérios: A mancha correspondente ao Sulfato de Neomicina no cromatograma da solução amostra deve ser semelhante e ter o mesmo										
16	Rf que a mancha correspondente no cromatograma da solução padrão										
17	Obs.: O registo original do(s) padrão(ões) encontra-se em:										

Figura 4.46: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 39.

Critério 40

Este critério é sempre cumprido, quer nas folhas de cálculo antigas, quer nas novas, visto que, cada gráfico está sempre presente na folha de cálculo eletrônica que contém os dados que o mesmo utiliza. A folha de cálculo eletrônica (antiga) apresentada na Figura 4.47 exemplifica este critério. É de referir que todos os gráficos existentes analisam o mesmo tipo de dados, sendo, portanto, todos idênticos, bem como, a respetiva folha de cálculo eletrônica.

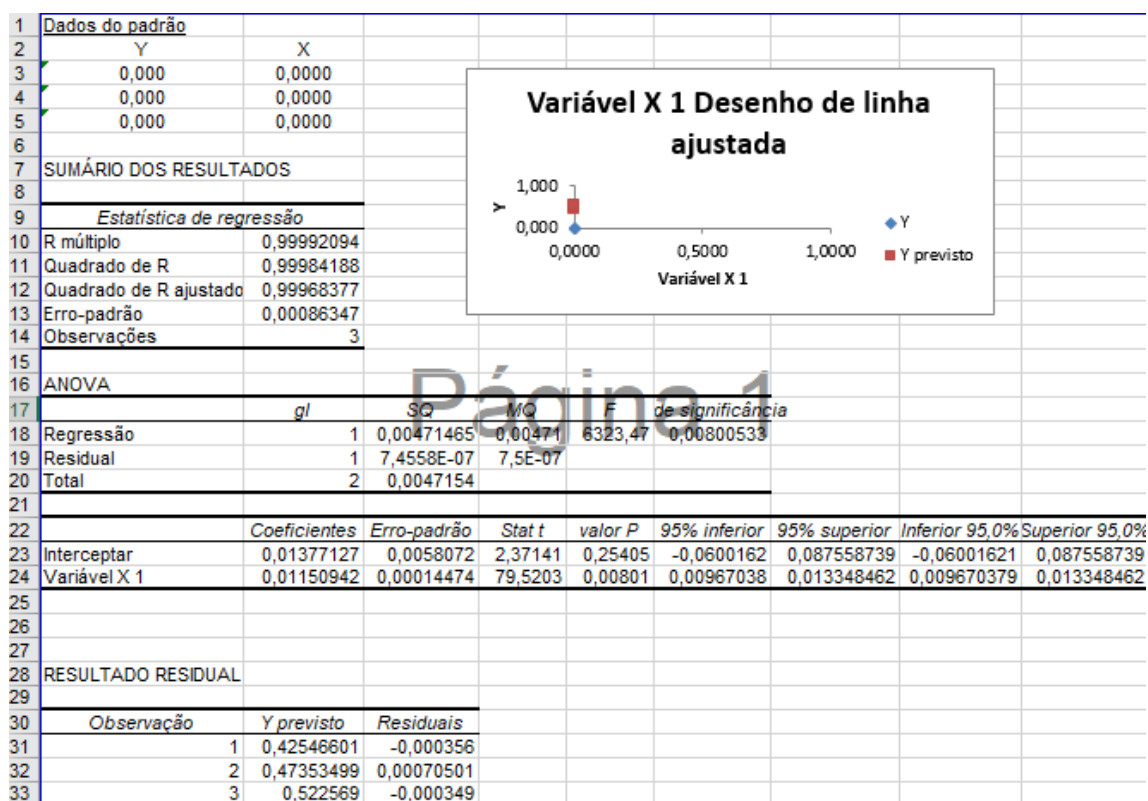


Figura 4.47: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa do cumprimento do critério 40.

Critérios 43,44 e 45

Estes três critérios nunca são cumpridos nas folhas de cálculo eletrônicas antigas visto que não existe não só, uma primeira folha de cálculo eletrônica em cada livro que seja a capa do mesmo, como também, uma tabela de conteúdos.

Deste modo, para cada livro foi desenvolvida uma folha de cálculo eletrônica que é apresentada aos analistas sempre que abrem o ficheiro e que está disposta em primeiro lugar relativamente a todas as outras folhas de cálculo eletrônicas contidas no livro. Esta folha de cálculo eletrônica cumpre com os critérios 43.1, 43.5 (neste caso, a revisão), 43.7.3 e 43.7.1, em que os conteúdos do livro estão dispostos na tabela de conteúdos que foi incluída, esta, cumprindo com os critérios 44.1, 44.2 e 45. Todos os restantes critérios pertencentes aos critérios 43 e 44 não foram implementados por não se aplicarem ao contexto em causa.

Esta folha de cálculo eletrônica tem como principal objetivo informar acerca de aspetos importantes, nomeadamente, o número da revisão de cada folha de cálculo eletrônica e do documento no qual o seu desenvolvimento se baseou, o seu estado de validação e a categoria GAMP 5 a que cada uma pertence. Além desses aspetos, fornece ainda informações acerca do modo de utilização das folhas de cálculo eletrônicas (destinado aos analistas), das responsabilidades e do significado das cores utilizadas.

A capa possui apenas uma única célula (relativa ao lote do produto) em que os analistas podem inserir informação e que será referenciada nas restantes folhas de cálculo eletrónicas. Todas as restantes células estão bloqueadas e a folha de cálculo eletrónica protegida de modo a que só quem esteja autorizado a tal possa realizar modificações à informação que contém.

De referir que esta folha de cálculo eletrónica está adaptada a cada livro, ou seja, a cada produto, estando um exemplo da mesma apresentada na Figura 4.48.

Introdução				
Nome do Produto:		Produto B		
Tipo de Produto:		Produto Acabado (PA)		
Lote do Produto:				
Código do Ficheiro:		250241		
Código da Folha de Cálculo	Categoria da GAMP 5	Revisão da Folha de Cálculo (R)	Conteúdo da Folha de Cálculo	Nº da Página
250241 - 00 - R1	3	1	Introdução	1
250241 - 13 - R1	4	1	Volume Extraível	2
250241 - 06 - R1	5	1	Uniformidade de Dose	3
250241 - 03 14 - R1	4	1	Doseamento e Substâncias Aparentadas Por HPLC	4
250241 - 15 - R1	3	1	Pilastro	5

Nº da Revisão da Folha "Especificações e Ensaio" do Produto: 2

Estado de Validação das Folhas de Cálculos Eletrónicas: Nenhuma validada

Responsáveis:
Revisor Técnico

Instruções Para a Utilização das Folhas de Cálculo Eletrónicas:
 Apenas inserir valores neste tipo de células, destinadas a tal
 As células cujo texto apresenta a cor verde significa que o valor está conforme (está dentro dos limites estipulados para o mesmo)
 As células cujo texto apresenta a cor vermelha significa que o valor não está conforme (não está dentro dos limites estipulados para o mesmo)
 Qualquer alteração deve ser feita unicamente pelos responsáveis.

Figura 4.48: Folhas de cálculo eletrónica exemplificativa do cumprimento dos critérios 43, 44 e 45.

Critério 48

Este critério é geralmente sempre cumprido nas folhas de cálculo eletrónicas antigas apesar de terem existido alguns casos pontuais em que uma dada informação introduzida pelo analista numa célula de uma dada folha de cálculo eletrónica tinha de ser novamente inserida noutra. Essas informações incluíam a massa volúmica, massas e o lote. As Figuras 4.49 e 4.50 e 4.51 e 4.52 exemplificam a repetição das células relacionadas com o lote e com as massas, respetivamente.

1					
2	Produto R				
3					
4	Massa média do conteúdo/Uniformidade de massa de conteúdo				
5					
6	Lote:			Data:	2-9-18 18:33
7				Analista:	
8					
9	Massa média conteúdo ampolas:		g		
10	Mínimo:		g		
11	Máximo:		g		
12					
13	Uniformidade de massa 10%:		0.0000 g		
<div> <div>Massa média - Unif. massa</div> <div>dos</div> <div>dos sorbato k</div> <div>+</div> </div>					

Figura 4.49: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa do incumprimento do critério 48.

1					
2	Produto R				
3					
4	Doseamento por HPLC				
5					
6	Lote:			Data:	2-9-18 18:33
7				Analista:	
8					
9	Padrão		Diluições	Fator calibração	
10	Dexpantenol				
11	Lote				
12	Pesos Padrao 1 (mg)			0,000	
13	Pesos Padrao 2 (mg)			0,000	
14	Pesos Padrao 3 (mg)			0,000	
<div> <div>Massa média - Unif. massa</div> <div>dos</div> <div>dos sorbato k</div> <div>+</div> </div>					

Figura 4.50: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa do incumprimento do critério 48.

	A	B	C	D	E
2	Produto S				
3					
4	Massa média do conteúdo				
5					
6	Lote:			Data:	4-9-18 23:56
7				Analista:	
8	Lote cápsulas:				
9	Peso da cápsula vazia:		mg		
10					
11	Massa média das cápsulas cheias:		mg		
12	Mínimo das cápsulas cheias:		mg		
13	Máximo das cápsulas cheias:		mg		
14					
15	Massa média do conteúdo das cápsulas:	0	mg		
16	Mínimo do conteúdo das cápsulas:	0	mg		
17	Máximo do conteúdo das cápsulas:	0	mg		
18					
19	Uniformidade de massa -10%	0			
20	Uniformidade de massa +10%	0			
21					
22	Uniformidade de massa -20%	0			
23	Uniformidade de massa +20%	0			
24					
	Massa média	unif dose	unif. dose - tratamento dados	dissolução	doseame

Figura 4.51: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa do incumprimento do critério 48.

	A	B	C	D	E
2	Produto S				
3					
4	Uniformidade de dose				
5					
6	Lote:	0		Data:	2-9-18 18:44
7				Analista:	
8					
9		Peso médio cápsula vazia (mg) =			
10		Doseamento lote (mg/cáp) =			
11		Doseamento lote (%) = 0,00			
12		Massa média lote (mg) =			
13		Doseamento teórico (mg/cáp) = 100,00			
14					
15	n	peso cápsula (mg)	massa conteúdo (mg)	teor individual (mg/caps)	teor individual (%)
16	1		0,00	#DIV/0!	#DIV/0!
17	2		0,00	#DIV/0!	#DIV/0!
18	3		0,00	#DIV/0!	#DIV/0!
19	4		0,00	#DIV/0!	#DIV/0!
20	5		0,00	#DIV/0!	#DIV/0!
	Massa média	unif dose	unif. dose - tratamento dados	dissolução	doseamento

Figura 4.52: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa do incumprimento do critério 48.

De modo a solucionar este problema, as células onde seria novamente introduzida as informações mencionadas passaram a referenciar-se às células onde as informações são introduzidas pela primeira vez. A Figura 4.53 apresenta a correção da folha de cálculo eletrónica antiga da Figura 4.52 para o caso das massas. Já para o caso do lote, como anteriormente mencionado, todas as respetivas células em todas as folhas de cálculo eletrónicas estão a referenciar a célula correspondente contida na capa do livro.

	A	B	C	D	E
1					
2		Produto S			
3					
4		Uniformidade de Dose			
5					
6		Lote:	0		
7					
8					
9					
10		Doseamento do Lote (mg/cáp) =			
11		Doseamento do Lote (%) =	0,000		
12		Doseamento Teórico (mg/cáp) =	100,000		
13		Massa Média da Cápsula Vazia (mg) =	0,00000		
14		Massa Média do Lote (mg) =	0,00000		
15					
16		n	Massa da Cápsula Cheia (mg)	Massa do Conteúdo (mg)	Doseamento Individual (mg/cáp)
17		1		0,00000	#DIV/0!

C13	:	x	✓	f _x	=200070 - 01 02 - R1!C11
C14	:	x	✓	f _x	=200070 - 01 02 - R1!C19

Figura 4.53: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 48.

Critério 50

Este critério é geralmente cumprido apesar de existir uma folha de cálculo eletrónica antiga relativa a um dado ensaio em que o mesmo não era cumprido e que está presente em muitos livros. Neste ensaio, o cálculo do volume a partir das massas pesadas pelos analistas e da massa volúmica era calculado a partir dos mesmos valores duas vezes devido a ser atribuída duas designações diferentes às duas colunas onde a fórmula estava contida: “volume individual” e “volume extraível”. Este facto está apresentado na Figura 4.54.

	A	B	C	D	E	F	G
2	Produto T						
3							
4	Volume médio /Teor individual/Volume extraível						
5							
6	Lote:		Data: 2-9-18 19:16				
7			Analista:				
8							
9	Doseamento lote (mg/10 ml)						
10	Doseamento teórico (mg/10 ml)		2500.0				
11	Densidade (g/ml)		<div>D14 : X ✓ fx =(B14/\$C\$11)</div>				
12							
13	n	Peso individual (g)	Volume individual (ml)	Doseamento individual (mg/ampola)	Doseamento individual (%)	Volume extraível (ml)	
14	1		#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	<div>G14 : X ✓ fx =B14/\$C\$11</div>	
15	2		#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	
16	3		#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	
17	4		#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	
18	5		#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	

Figura 4.54: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa do incumprimento do critério 50.

Assim, optou-se por referenciar as células contidas na coluna onde os valores são efetivamente calculados, apresentado na Figura 4.55.

	A	B	C	D	E	F	G
1							
2	Produto T						
3							
4	Volume Extraível						
5							
6	Lote:		0		Analista:		
7					Data de Análise:		
8							
9							
10		Massa Volúmica (g/ml) =					
11		Doseamento do Lote (mg/10 ml) =					
12		Doseamento Teórico (mg/10 ml) =	2500,000				
13							
14	n	Massa Individual (g)	Volume Individual (ml)	Doseamento Individual (mg/ampola)	Doseamento Individual (%)	Volume Extraível (ml)	
15	1		#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	
16	2		#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	
17	3		#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	
18	4		#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	
19	5		#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	

G15

:

✕

✓

f_x

=D15

Figura 4.55: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 50.

Outros casos de repetição de fórmulas ocorreram nas folhas de cálculo eletrônicas antigas, mas, devido à incorreta referenciação de células o que resultava na existência de fórmulas iguais. No entanto, este não cumprimento não era intencional, ao passo que o que foi anteriormente referido, era.

Critério 52

Este critério é sempre cumprido, quer nas folhas de cálculo eletrônicas antigas, quer nas novas, visto que, as fórmulas estão sempre dispostas, ou abaixo, ou à direita das células que estão referenciadas na mesma, não tendo sido detetado nenhum caso de inconformidade.

Critério 54

Quer nas folhas de cálculo eletrônicas antigas, quer nas novas, são utilizadas funções lógicas de uma complexidade considerável por ser maioritariamente utilizado um encadeamento das mesmas nas células. No entanto, por a sua repartição resultar numa ocupação de mais colunas e linhas, teria como consequência a impressão de mais do que uma fotocópia por folha de cálculo eletrônica, o que não é desejável. Assim, este critério não foi considerado.

Critério 55

Este critério é sempre cumprido nas folhas de cálculo antigas, visto que, aquando do seu desenvolvimento, recorria-se ao preenchimento automático de células a partir de uma em que a fórmula já tinha sido implementada, não tendo sido detetados erros relativamente a este respeito (por exemplo, uma célula não alterável não fixada ou uma célula alterável fixada).

Neste critério não são contabilizados os casos em que se calcula várias percentagens de um valor contido numa dada célula, visto que, apesar dessa célula ser a mesma, a fórmula altera quanto ao valor da percentagem, ou seja, a fórmula em si não se mantém não podendo ser copiada para outras células, ao passo que, no caso anterior, todos os valores numéricos presentes na fórmula se mantêm.

Critério 56

Este critério é sempre cumprido, quer nas folhas de cálculo eletrônicas antigas, quer nas novas, visto que, todos os valores numéricos presentes nas fórmulas não são mutáveis no tempo tal como é o caso de taxas que podem variar facilmente e, por esse motivo, não devem ser incluídos nas próprias fórmulas, mas sim, noutras células que são posteriormente referenciadas nas mesmas.

No caso das folhas de cálculo eletrônicas do LCQ, os valores numéricos utilizados nas fórmulas podem mudar apenas se, por algum motivo, o ensaio modificar, caso contrário, os mesmos manter-se-ão, não havendo necessidade de os dispor separadamente.

Critério 57

Este critério é geralmente cumprido nas folhas de cálculo antigas, apesar de, ter sido detetado um número considerável de folhas de cálculo eletrônicas relativas a um dado ensaio realizado em muitos produtos, em que a função lógica “SE” não é utilizada quando deveria. A folha de cálculo eletrônica que é apresentada na Figura 4.56 é uma das mesmas, em que, em cada uma das células pertencentes ao quadrado azul, devem ser apresentados três resultados possíveis consoante os valores inseridos:

- “n.d” de “não detetado”, se o valor inserido na célula for zero ou a célula não tiver valores inseridos;

- “a.l.e” de além do limite de exclusão, se o valor inserido (que não é zero) não pertencer a um dado intervalo estipulado;
- O valor calculado por uma dada fórmula, se o valor inserido pertencer ao intervalo estipulado e não for zero.

Já as células pertencentes ao quadrado verde devem originar quatro respostas possíveis:

- “n.d”, se todas as células do quadro azul forem “n.d”;
- “a.l.e”, se todas as células do quadrado azul forem “a.l.e”;
- A média dos valores do quadrado azul mesmo que existam células com os resultados “n.d” ou “a.l.e” na mesma coluna;
- Não originarem valores se se obter “n.d” e “a.l.e” nas células do quadrado azul (célula em branco).

2 **Produto E**

3

4 **Substâncias relacionadas por HPLC**

5

6 **Lote: 0**

7

8 **Data: 3-9-18 0:00**

9 **Analista:**

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

Figura 4.56: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa do incumprimento do critério 57.

À folha de cálculo eletrónica mencionada foram implementadas as devidas funções lógicas, como apresentado na Figura 4.57. A folha de cálculo eletrónica não é apresentada na tua totalidade de modo à figura ser perceptível.

1	
2	Produto E
3	
4	Substâncias Aparentadas Por HPLC
5	
6	Lote: 0
7	
8	TR Cloridrato de Dopamina (min):
9	
10	Limite de Exclusão = 0,5
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	

TR (min)		Impurezas		
TRR		#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
1ª Inj.	Áreas	13000	10000	
	Imp. (%)	0,106	a.l.e	n.d
2ª Inj.	Áreas			
	Imp. (%)	n.d	n.d	n.d
1ª Inj.	Áreas		10000	
	Imp. (%)	n.d	a.l.e	n.d
2ª Inj.	Áreas	10000		
	Imp. (%)	a.l.e	n.d	n.d
1ª Inj.	Áreas	13000	10000	
	Imp. (%)	0,104	a.l.e	n.d
2ª Inj.	Áreas	10000		
	Imp. (%)	a.l.e	n.d	n.d
Média Imp. Ind. (%) =		0,105		n.d

Figura 4.57: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 57.

É de referir ainda que existiam três funções lógicas “SE” de uma folha de cálculo eletrônica presente em muitos livros que não estavam bem desenvolvidas, não originando os resultados “Não Conforme” nas três respetivas células quando os resultados obtidos não estavam incluídos nos limites estipulados para os mesmos, como apresentado na Figura 4.58. É de referir que, no entanto, o resultado “Conforme” é apresentado nas mesmas, tal como se pode constatar na Figura 4.59.

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

Produto U

Uniformidade de dose

Lote: 0

Data: 3-9-18 0:16

Analista: 0

Para valores de T (valor teórico de conteúdo individual) = 100%

VA = M - x + K x s

VA de 10 (L1) = 15,0

VA de 30 (L2) = 25,0

Amostras

1	91,45	11	1,00	21	91,445
2	91,91	12	91,91	22	91,914
3	107,43	13	107,43	23	107,427
4	102,24	14	102,24	24	102,242
5	94,53	15	94,53	25	94,531
6	96,44	16	96,44	26	96,443
7	95,09	17	95,09	27	95,094
8	96,78	18	96,78	28	96,775
9	90,81	19	90,81	29	90,809
10	97,40	20	97,40	30	97,401

Média (X) de 10 unidades 96,4

Desvio padrão (s) 5,1

Constante aceitabilidade (K) 10 unidades 2,4

Valor de referência (M) 98,5

Valor de aceitação (VA) 10 unidades 14,4

Média (X) de 30 unidades 93,4

Desvio padrão (s) 18,1

Constante aceitabilidade (K) 30 unidades 2,0

Valor de referência (M) 98,5

Valor de aceitação (VA) 30 unidades 41,3

Resultado 10 unidades Conforme

VA 30 unidades

Limites para os valores individuais

Resultado 30 unidades

Figura 4.58: Folha de cálculo eletrônica exemplifica do incorreto desenvolvimento de funções lógicas.

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

Produto U

Uniformidade de dose

Lote: 0

Para valores de T (valor teórico de conteúdo individual) = 100%

$VA \pm M - x \pm K \times s$

VA de 10 (L1) = 15,0

VA de 30 (L2) = 25,0

Amostras

1	91,45	11	91,45	21	91,445
2	91,91	12	91,91	22	91,914
3	107,43	13	107,43	23	107,427
4	102,24	14	102,24	24	102,242
5	94,53	15	94,53	25	94,531
6	96,44	16	96,44	26	96,443
7	95,09	17	95,09	27	95,094
8	96,78	18	96,78	28	96,775
9	90,81	19	90,81	29	90,809
10	97,40	20	97,40	30	97,401

Média (X) de 10 unidades	96,4	Média (X) de 30 unidades	96,4
Desvio padrão (s)	5,1	Desvio padrão (s)	5,0
Constante aceitabilidade (K) 10 unidades	2,4	Constante aceitabilidade (K) 30 unidades	2,0
Valor de referência (M)	98,5	Valor de referência (M)	98,5
Valor de aceitação (VA) 10 unidades	14,4	Valor de aceitação (VA) 30 unidades	12,0

Resultado 10 unidades

Conforme

VA 30 unidades

Conforme

Limites para os valores individuais

Conforme

Resultado 30 unidades

Conforme

Figura 4.59: Folha de cálculo exemplificativa do incorreto desenvolvimento de funções lógicas, devolvendo, no entanto, resultados.

Este erro foi corrigido, tal como demonstra a Figura 4.60, o que resultou numa simplificação significativa das três fórmulas.

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

Produto U

Uniformidade de Dose

Lote: 0

Para valores de T (valor teórico de conteúdo individual) = 100%

VA = $|M - X| + K \times s$

VA de 10 (L1) = 15,0

VA de 30 (L2) = 25,0

Média (X) de 10 unidades (%) = 96,408

Desvio padrão (s) (%) = 5,142

Constante aceitabilidade (K) 10 unidades = 2,400

Valor de referência (M) = 98,500

Valor de aceitação (VA) 10 unidades = 14,434

Resultado 10 unidades: Conforme

Analista:

Data de Análise:

1	91,445	11	1,000	21	91,445
2	91,914	12	91,914	22	91,914
3	107,427	13	107,427	23	107,427
4	102,242	14	102,242	24	102,242
5	94,531	15	94,531	25	94,531
6	96,443	16	96,443	26	96,443
7	95,094	17	95,094	27	95,094
8	96,775	18	96,775	28	96,775
9	90,809	19	90,809	29	90,809
10	97,401	20	97,401	30	97,401

Média (X) de 30 unidades (%) = 93,393

Desvio padrão (s) (%) = 18,118

Constante aceitabilidade (K) 30 unidades = 2,000

Valor de referência (M) = 98,500

Valor de aceitação (VA) 30 unidades = 41,342

VA 30 unidades: Não Conforme

Limites para os valores individuais: Não Conforme

Resultado 30 unidades: Não Conforme

Figura 4.60: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa da alteração efetuada às funções lógicas incorretas.

Foi ainda alterada outra função lógica presente na mesma folha de cálculo eletrónica visto que utilizava a função “SE.ERRO” indevidamente, pois, a função “SE” é suficiente para o objetivo que é pretendido.

Por fim, existia uma folha de cálculo eletrónica antiga de um dado produto que utilizava a função lógica “SE” desnecessariamente de modo a que, analisando os valores inseridos pelos analistas numa dada coluna, a função lógica identificasse o volume da ampola que se estava a considerar (5 ou 10 ml) e realizasse o cálculo pretendido utilizando o volume identificado na fórmula em deterioramento do outro. O que foi mencionado está apresentado na Figura 4.61.

E14

Figura 4.61: Folha de cálculo exemplificativa da utilização desnecessária de funções lógicas.

Visto que existe uma melhor alternativa, a função lógica foi eliminada, tendo-se acrescentado uma célula onde os analistas colocam o volume da ampola que estão a analisar e a fórmula utiliza o volume contido nessa célula, como demonstrado na Figura 4.62.

E16

Figura 4.62: Folha de cálculo exemplificativa da alteração realizada à utilização desnecessária de funções lógicas.

Critério 60

Este critério é geralmente sempre cumprido nas folhas de cálculo eletrónicas antigas apesar de ter sido detetado o caso da folha de cálculo eletrónica apresentada na Figura 4.63 em que algumas fórmulas utilizam, diretamente, uma célula que está contida noutra folha de cálculo eletrónica. A não conformidade detetada foi corrigida, como apresentado na Figura 4.64.

C14		=B14-'Massa média'!\$B\$9			
	A	B	C	D	E
2	Produto D				
3					
4	Teor individual				
5					
6	Lote: 0			Data:	3-9-18 0:47
7				Analista:	
8					
9	Doseamento lote (mg/cáps)				
10	Teor teórico (mg/cáps)		100,00		
11	Massa média do lote (mg)		0,00		
12					
13	n	Peso individual caps. cheia (mg)	Peso individual conteúdo (mg)	Teor individual (mg/cáps)	Doseamento individual (%)
14	1		0,0	#DIV/0!	#DIV/0!
15	2		0,0	#DIV/0!	#DIV/0!
16	3		0,0	#DIV/0!	#DIV/0!
17	4		0,0	#DIV/0!	#DIV/0!
18	5		0,0	#DIV/0!	#DIV/0!
19	6		0,0	#DIV/0!	#DIV/0!
20	7		0,0	#DIV/0!	#DIV/0!
21	8		0,0	#DIV/0!	#DIV/0!
22	9		0,0	#DIV/0!	#DIV/0!
23	10		0,0	#DIV/0!	#DIV/0!
24					
25	Média =	#DIV/0!	Média =	#DIV/0!	#DIV/0!
	Massa média	teor	unif. dose	dos	

Figura 4.63: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa do incumprimento do critério 60.

C16		:	✕		✓	f _{sc}	=B16- $\$C\12	
A		B		C				
1								
2	<u>Produto D</u>							
3								
4	<u>Uniformidade de Dose</u>							
5								
6	Lote:		0					
7								
8								
9								
10	Doseamento do Lote (mg/cáps) =							
11	Doseamento Teórico (mg/cáps) =							100,000
12	Massa Média da Cápsula Vazia (mg) =							0,00000
13	Massa Média do Lote (mg) =							0,00000
14								
15	n	Massa da Cápsula Cheia (mg)			Massa do Conteúdo (mg)			
16	1				0,00000			
17	2				0,00000			
18	3				0,00000			
19	4				0,00000			
20	5				0,00000			
21	6				0,00000			
22	7				0,00000			
23	8				0,00000			
24	9				0,00000			
25	10				0,00000			
26								Média =
27								RSD (%) =

Figura 4.64: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 60.

Critério 61

Este critério é sempre cumprido quer nas folhas de cálculo antigas, quer nas novas, visto que, apenas são referenciadas as células estritamente necessárias em todas as fórmulas.

Critério 62

O critério 62 é sempre cumprido visto que a designação atribuída a cada ficheiro permite a existência de diferentes versões do mesmo (critério 62.1), e, a mesma está associada ao nome do produto que o ficheiro representa, permitindo que os ficheiros sejam diferenciados entre si (critério 62.2).

No entanto, os ficheiros foram renomeados de modo a serem mais uniformes, consistentes e facilmente discerníveis para os analistas, incluindo-se a dosagem e o tipo de produto a todos aqueles que não os mencionavam (comprimido, cápsula, solução injetável, entre outros). A presença da dosagem na designação do ficheiro é bastante importante, pois, caso haja a necessidade de incluir um produto do mesmo tipo já existente, mas, cuja dosagem varia, a mesma deve permitir diferenciar este aspeto (caso não seja elaborado apenas um único ficheiro que inclua as duas dosagens).

Critério 63

Como é possível observar na Figura 4.65, as folhas de cálculo eletrônicas antigas possuíam designações pouco consistentes, apesar de o analista conseguir identificar o ensaio a que cada uma estava associada.

Produto W

Teor	Unif dose	Doseamento	produtos degradação	Pilastro
------	-----------	------------	---------------------	----------

Produto T

Teor	Unif dose	Dos	Subs Relacionadas	Pilastro
------	-----------	-----	-------------------	----------

Produto Y

teor	Unif dose	Doseamento
------	-----------	------------

Figura 4.65: Designações atribuídas às folhas de cálculo eletrônicas antigas de vários produtos.

Visto ser importante que as folhas de cálculo eletrônicas sejam rastreáveis, nomeadamente, quanto ao número da sua revisão, é necessário que o mesmo esteja incluído nas folhas de cálculo eletrônicas, principalmente, quando são impressas, sem, no entanto, estarem necessariamente presentes na área em que são executados os cálculos (área de trabalho). Assim, as folhas de cálculo eletrônicas antigas foram modificadas quanto à sua designação, atribuindo-se um código a cada uma que inclui três campos:

- O primeiro campo designa o código atribuído ao documento a partir do qual a folha de cálculo eletrónica foi desenvolvida (cujo número da revisão está incluída na primeira folha de cálculo eletrónica, a capa);
- O segundo campo identifica o ensaio presente na folha de cálculo eletrónica tendo sido atribuído um número a cada tipo de ensaio existente, isto é, por exemplo, o ensaio “A” é consistentemente o número 1, o “B” o número 2, e assim sucessivamente. Desta forma, com a prática, é possível memorizar que um dado ensaio corresponde a um dado número. De referir que, no caso da folha de cálculo eletrónica que é a capa, esta é sempre designada como “00”.

- O terceiro campo designa o número da revisão da folha de cálculo eletrónica.

Para o Produto W apresentado, as novas designações das folhas de cálculo eletrónicas do mesmo estão apresentadas na Tabela 4.6, estando presentes na folha de cálculo eletrónica que é a capa do respetivo livro.

Tabela 4.6: Novas designações atribuídas às folhas de cálculo eletrónicas do Produto W.

Código da Folhas de Cálculo Eletrónica	Conteúdo da Folha de Cálculo Eletrónica
250008EE - 00 - R1	Introdução
250008EE - 13 - R1	Volume Extraível
250008EE - 06 - R1	Uniformidade de Dose
250008EE - 08 - R1	Doseamento Por Ultravioleta
250008EE - 04 - R1	Substâncias Relacionadas Por HPLC
250008EE - 15 - R1	Pilastro

De referir que o *Microsoft Excel* permite que o nome atribuído a cada folha de cálculo eletrónica seja incluído, quer no rodapé, quer no cabeçalho da mesma de modo estar presente na folha impressa sem estar presente na área de trabalho.

Por não ser tão intuitivo aos analistas identificarem o ensaio através do número que lhe foi atribuído, além de ter sido elaborada uma lista que os identifica e que pode ser consultada, optou-se por garantir que quando um dado ficheiro é aberto, a folha de calculo eletrónica que é apresentada é a capa de modo aos analistas poderem ver na tabela de conteúdos em que folha de cálculo eletrónica (número da página) se encontra o ensaio a que pretendem aceder.

Critério 67

Este critério é sempre cumprido, quer nas folhas de cálculo eletrónicas antigas, quer nas novas, visto que, todas as células estão identificadas quanto ao que representam através da utilização de um título.

Critério 68

Os critérios 68.1 e 68.2 são geralmente cumpridos em todas as folhas de cálculo eletrónicas antigas apesar de terem sido detetados casos em que os títulos atribuídos às células não são muito claros e objetivos quanto ao que pretendem representar. Um exemplo são as células da folha de cálculo eletrónica antiga apresentada na Figura 4.66, em que os seus títulos são “+ 7,5%”, “-7,5%”, “+15%” e “-15%”, não sendo referido a que parâmetro é que as duas percentagens são aplicadas. A folha de cálculo eletrónica foi corrigida quanto a este aspeto, como apresentado na Figura 4.67.

1					
2	Produto Y				
3					
4	Massa média				
5					
6	Lote:			Data:	3-9-18 1:45
7				Analista:	
8					
9	Peso médio =		mg		
10	Mínimo =		mg		
11	Máximo =		mg		
12					
13	+7,5% =	0,0000	mg		
14	-7,5% =	0,0000	mg		
15	+15% =	0,0000	mg		
16	-15% =	0,0000	mg		

Figura 4.66: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa do incumprimento do critério 68.

1					
2	Produto Y				
3					
4	Massa Média / Uniformidade de Massa				
5					
6	Lote:	0		Analista:	
7				Data de Análise:	
8					
9					
10	Massa Média (mg) =				
11	Massa Mínima (mg) =				
12	Massa Máxima (mg) =				
13					
14					
15	Limites:				
16	Massa Média Teórica (mg) =	105,270			
17	Massa Média Teórica +5% (mg) =	110,534			
18	Massa Média Teórica -5% (mg) =	100,007			
19					
20	Uniformidade da Massa +7,5% (mg) =	0,00000			
21	Uniformidade da Massa -7,5% (mg) =	0,00000			
22					
23	Uniformidade da Massa +15% (mg) =	0,00000			
24	Uniformidade da Massa -15% (mg) =	0,00000			
25					

Figura 4.67: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 68.

No que diz respeito ao critério 68.4, este não foi considerado por em alguns casos não ser possível utilizar um título mais curto, sendo por isso, ligeiramente extenso.

Critério 69

Este critério é geralmente sempre cumprido nas folhas de cálculo eletrônicas antigas apesar de existir uma das mesmas presente em muitos livros e mencionada no critério 21 que utiliza números como títulos para identificar cada uma das 30 amostras a serem analisadas no ensaio. Esta situação foi retificada como foi abordado no critério 21.

No caso das células das folhas de cálculo eletrônicas antigas apresentadas no critério 68, o símbolo matemático e o valor numérico são precedidos por um apóstrofe o que faz com que a aplicação não os reconheça como números, mas sim, como texto, não sendo, portanto, um incumprimento. No entanto, os títulos dessas células foram alterados como mencionado no critério 68.

Critério 70

Este critério é sempre cumprido, quer nas folhas de cálculo eletrônicas antigas, quer nas novas, visto que, os títulos estão sempre acima ou do lado esquerdo das células que representam. Para este critério não se está a considerar a existência ou não de espaços entre os títulos e as células onde os valores são inseridos/calculados (critério 38), mas, apenas a sua localização relativamente às mesmas.

Critério 71

Este critério não é cumprido inúmeras vezes nas folhas de cálculo eletrônicas antigas visto que é frequente recorrer-se à união de células, nomeadamente, de células que contêm títulos de células. A folha de cálculo eletrônica antiga presente na Figura 4.10 (apresentada no critério 7) é um exemplo desta não conformidade, tendo sido corrigida, como se pode constatar na Figura 4.11 (apresentada no critério 7).

Critério 72

Este critério é geralmente sempre cumprido nas folhas de cálculo eletrônicas antigas visto que os títulos das células começam maioritariamente por uma letra, o que faz com que a aplicação as reconheça sempre como tal.

No caso das células exemplificadas em primeiro lugar no critério 69, apesar de nas folhas de cálculo antigas o *Microsoft Excel* as reconhecer como texto devido à sua formatação, como referido, a mesma não deve ser utilizada tendo sido corrigida.

Já no caso das células das folhas de cálculo antigas mencionadas no critério 68, as mesmas eram também sempre reconhecidas como texto pela aplicação por utilizarem um apóstrofe. No entanto, as mesmas foram alteradas como mencionado.

Critério 73

Este critério é sempre cumprido, quer nas folhas de cálculo antigas, quer nas novas, visto que todos os gráficos possuem um título indicando o que é analisado nos mesmos. No entanto, o título utilizado nas folhas de cálculo eletrônicas antigas foi alterado de modo a ser mais explícito relativamente aos dados que o gráfico utiliza. A Figura 4.47 (apresentada no critério 40) apresenta uma folha de cálculo eletrônica antiga que contém um gráfico com o título utilizado, e, a Figura 4.68, a correção relativamente ao seu título.

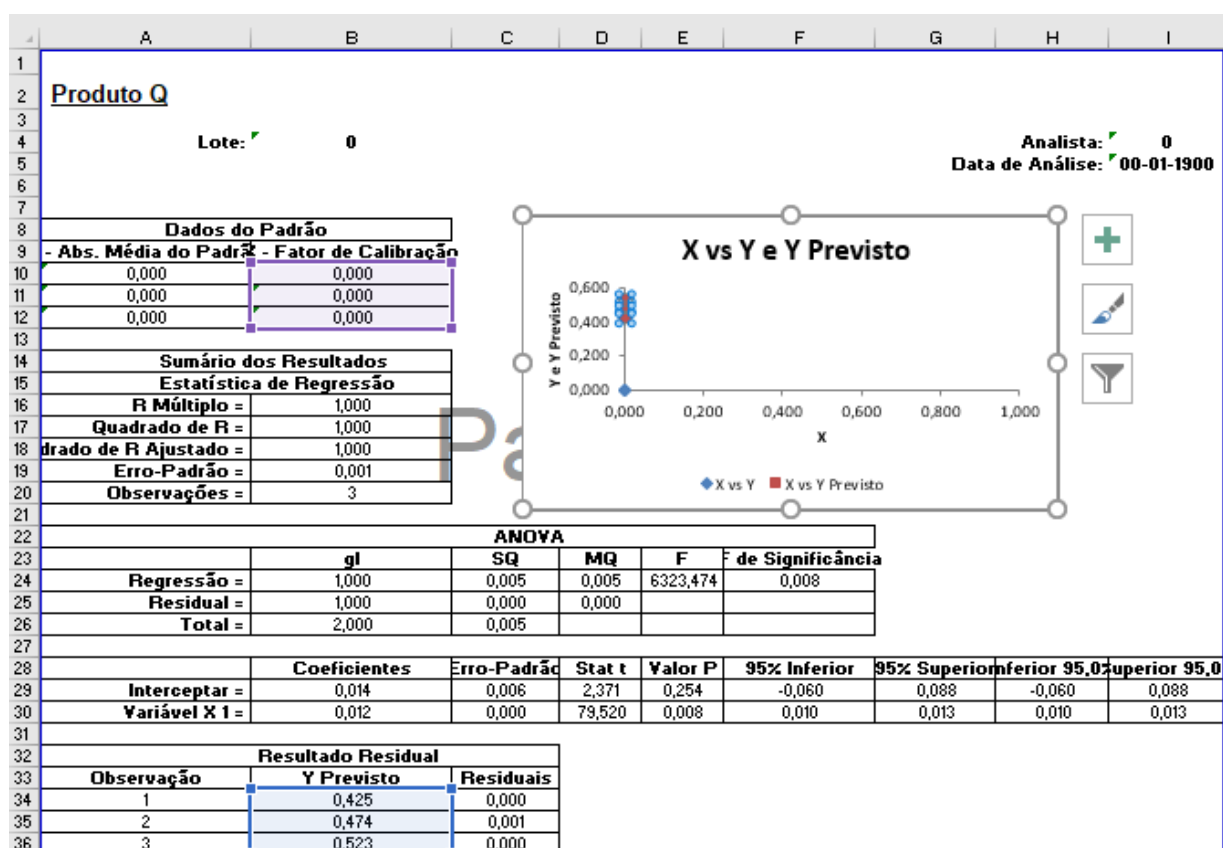


Figura 4.68: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa da alteração do título do gráfico nela contido.

Critério 75

Este critério é sempre cumprido, quer nas folhas de cálculo eletrônicas antigas, quer nas novas, visto que, é apenas utilizado um estilo de letra e que está incluído no critério, Arial.

Critério 76

Este critério é sempre cumprido, quer nas folhas de cálculo eletrônicas antigas, quer nas novas, visto que, é utilizado o tamanho 10 para todo o texto que não o título e subtítulo.

Critério 78

Este critério geralmente não é cumprido nas folhas de cálculo antigas, sendo muito frequente a não utilização do estilo itálico em todos os parâmetros que são uma percentagem. No entanto, existem alguns casos pontuais em que é utilizado, apesar de uma forma muito inconsistente, como é o caso da folha de cálculo eletrónica apresentada na Figura 4.69.

Este critério foi implementado em todas as folhas de cálculo eletrónicas, inclusive, na mencionada, como é possível observar na Figura 4.70.

2	Produto Z				
3					
4	Doseamento do sorbato de potássio, do metilparabeno e do propilparabeno por HPLC				
5					
6	Lote: 0		Data: 3-9-18 10:41		
7			Analista:		
8					
9	Padrão		Diluições	Factor calibração	
10	Sorbato de potássio				
11	Lote				
12	Pesos Padrao 1 =		mg/20 ml	0,000	
13	Pesos Padrao 2 =		mg/20 ml	0,000	
14	Pesos Padrao 3 =		mg/20 ml	0,000	
15	Potência (%) =	1			
16	Humidade(%) =	1			
17	Metilparabeno				
18	Lote				
19	Pesos Padrao 1 =		mg/20 ml	1 ml/200 ml 0,000	
20	Pesos Padrao 2 =		mg/20 ml	0,000	
21	Pesos Padrao 3 =		mg/20 ml	0,000	
22	Potência (%) =	1			
23	Propilparabeno				
24	Lote				
25	Pesos Padrao 1 =		mg/50 ml	0,000	
26	Pesos Padrao 2 =		mg/50 ml	0,000	
27	Pesos Padrao 3 =		mg/50 ml	0,000	
28	Potência (%) =	1			

Figura 4.69: Folha de cálculo eletrónica exemplificativa do incumprimento do critério 78.

1				
2	Produto Z			
3				
4	Doseamento do Sorbato de Potássio, Metilparabeno e do Propilparabeno Por HPLC			
5				
6	Lote:	0		
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23				
24				
25				
26				
27				
28				
29				

Padrões	Diluições	Fator de Calibração
Sorbato de Potássio		
Lote:		
Massa (MP1) =	mg/20 ml	0,0000
Massa (MP2) =	mg/20 ml	0,0000
Massa (MP3) =	mg/20 ml	0,0000
Potência (PotP) (%) = 1,000		
Humidade (H) (%) = 1,000		
Metilparabeno		
Lote:		
Massa (MP1) =	mg/20 ml	0,0000
Massa (MP2) =	mg/20 ml	0,0000
Massa (MP3) =	mg/20 ml	0,0000
Potência (PotP) (%) = 1,000	1 ml/200 ml	
Propilparabeno		
Lote:		
Massa (MP1) =	mg/50 ml	0,0000
Massa (MP2) =	mg/50 ml	0,0000
Massa (MP3) =	mg/50 ml	0,0000
Potência (PotP) (%) = 1,000		

Figura 4.70: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa da alteração efetuada de modo a cumprir o critério 78.

Critério 80

Este critério nem sempre é cumprido nas folhas de cálculo eletrônicas antigas, visto que, por vezes, a cor é utilizada em informação que não é necessário destacar.

A folha de cálculo eletrônica antiga apresentada na Figura 4.12 (apresentada no critério 7) é um exemplo, em que, à exceção da cor de fundo das células assumptivas e da célula a laranja no inferior da figura, não é necessário utilizar uma cor de fundo nas restantes células, tendo sido removidas, como apresentado na Figura 4.13 (apresentada no critério 7).

Como é possível observar na Figura 4.65 (apresentada no critério 63), é também utilizada uma cor de fundo para o separador do primeiro e último produto apresentados que permite aceder a cada uma das folhas de cálculo eletrônicas, sendo uma prática não necessária muito comum nas folhas de cálculo eletrônicas antigas pois não se pretende destacar nada em concreto. Esta inconformidade foi corrigida e, portanto, todas as cores de fundo dos separadores removidas.

Critério 81

Este critério não é geralmente cumprido nas folhas de cálculo antigas visto que, no caso das células assumptivas, a cor do texto é preta e a cor de fundo é cinzenta, em alguns casos, cinzento claro (Figura 4.56, apresentada no critério 57), noutros, mais escuro (Figura 4.58, apresentada no critério

57), havendo um contraste reduzido. Com a implementação do critério 82, existe um maior contraste pois a cor do texto é azul e a cor de fundo é cinzento claro, como é possível observar na Figura 4.57 (apresentada no critério 57).

Critério 87

Este critério é geralmente sempre cumprido nas folhas de cálculo eletrónicas antigas visto que a cor de fundo utilizada é a cor branca. No entanto, existem casos pontuais em que é utilizada uma cor de fundo em células que não contêm informação que necessita de ser enfatizada, como já mencionado no critério 80. Estas não conformidades foram, no entanto, corrigidas, utilizando-se apenas uma cor de fundo nas células assumptivas e numa dada célula de uma folha de cálculo presente em muitos livros, apresentada na Figura 4.12 (apresentada no critério 7).

Critério 92

Este critério nunca é cumprido nas folhas de cálculo antigas, não sendo utilizadas legendas relativas às cores utilizadas (critério 92.1), tendo este sido o único aspeto considerado dos três apresentados neste critério. Este problema foi solucionado e na capa incluída uma área onde são dadas informações acerca deste aspeto, como apresentado na Figura 4.48 (apresentada no critério 43).

Critério 98

▪ Critério 98.1

Este critério é sempre cumprido nas folhas de cálculo eletrónicas antigas através da função “AGORA” do *Microsoft Excel*, utilizada para apresentar a data e horas atualizadas. No entanto, esta função pode não corresponder exatamente à data e hora da impressão, visto que, para que a data seja atualizada, é necessário realizar uma ação na folha de cálculo eletrónica, nomeadamente, inserir/alterar informação na mesma. Para que a data de impressão esteja sempre atualizada, existe uma outra alternativa disponibilizada pela aplicação que permite incluir a data e hora exatas da impressão da folha de cálculo eletrónica no seu cabeçalho ou rodapé. Assim, optou-se pela implementação desta solução nas novas folhas de cálculo eletrónicas. A Figura 4.71 apresenta uma folha de cálculo antiga e a Figura 4.72 a mesma, mas, com a alteração realizada relativamente a este critério.

2	Produto B		
3			
4	Verificação de Ampolas após Pilastro		
5			
6	Lote: 0		Data: 3-9-18 19:20
7			Analista:
8			
9	Amostra	Quantidade	
10	1	10 unidades	
11			
12	Ensaio	Especificações	
13	Aspecto	Líquido límpido sem partículas em suspensão	
14	Partículas em suspensão	Ausentes	

Figura 4.71: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa que utiliza a função “AGORA” para apresentar a data e horas.

Impressão:03-09-2018 / 19:17



Produto B

Figura 4.72: Folha de cálculo eletrônica exemplificativa que contém a data e hora atualizadas no seu cabeçalho.

▪ **Critério 98.2, 98.3 e 98.4**

Nenhum destes três critérios era cumprido nas folhas de cálculo eletrônicas antigas. Deste modo, foram implementados no cabeçalho da grande maioria das folhas de cálculo eletrônicas, à exceção das folhas de cálculo eletrônicas associadas aos ensaios cromatográficos em camada fina, visto que, não podem incluir o nome do livro/ficheiro. Isto deve-se ao facto de os analistas, aquando da realização deste ensaio para um dado produto, o realizarem para vários lotes do mesmo, e, consequentemente, utilizarem um ficheiro para cada um dos mesmos, cujo nome inclui o respetivo lote. No entanto, os analistas não inserem a informação relativa a cada um dos lotes em cada uma das folhas de cálculo eletrônicas de cada ficheiro: visto que a informação é comum a todos os lotes, introduzem-na numa única folha de cálculo eletrónica de um dos ficheiros que é posteriormente impressa numa única cópia e digitalizada em conjunto com cada uma das placas cromatográficas pertencentes aos lotes analisados, digitalizações estas que, por sua vez, são impressas e inserido manualmente pelos analistas o número do lote correspondente a cada uma das placas. Assim, se a folha que é impressa e depois digitalizada incluísse o nome do livro/ficheiro, esta conteria o número

do lote, o que não corresponderia ao lote da placa cromatográfica. Este método de só digitalizar uma fotocópia permite poupar papel, não sendo, portanto, adequado deixar de utilizá-lo de modo ao critério ser cumprido.

▪ **Critério 98.5**

No âmbito das folhas de cálculo eletrónicas utilizadas no LCQ, é importante que as mesmas incluam o logotipo da empresa (critério 98.5.2) e ainda o caminho que as permite localizar na rede local (critério 98.5.1).

Nas folhas de cálculo eletrónicas antigas é frequente a não inclusão de ambos os critérios, ou, apenas um estar presente. Devido a esta inconsistência, todas as folhas de cálculo eletrónicas foram verificadas quanto a estes dois aspetos que foram implementados no cabeçalho e rodapé das mesmas.

Critério 99

Como já mencionado, as folhas de cálculo eletrónicas antigas utilizam, inconsistentemente, a formatação condicional e funções lógicas, tendo-se implementado as mesmas onde não estavam presentes.

Todas as restantes funcionalidades relativas a este critério não eram utilizadas pois não são necessárias, não tendo sido implementadas posteriormente. Relativamente à funcionalidade da verificação de erros, como mencionado, foi utilizada aquando da realização das alterações.

Concluída a comparação dos critérios entre as folhas de cálculo antigas e as novas, é possível afirmar que existiam casos em número considerável em que as folhas de cálculo eletrónicas não cumpriam os mesmos ou então de forma irregular, sendo por isso importante a sua implementação, tornando-as mais consistentes, corretas e seguras.

Outras Não Conformidades Detetadas nas Folhas de Cálculo Eletrónicas Antigas

Foram ainda detetadas outras não conformidades nas folhas de cálculo eletrónicas antigas.

Apesar de em número muito reduzido, existiam folhas de cálculo eletrónicas antigas que possuíam valores introduzidos nas células destinadas à introdução de informação por parte dos analistas, que, foram eliminados. Isto pode ter-se devido ao facto de os analistas terem inserido os

valores e guardado a folha de cálculo eletrónica que, como não tinha o modo de leitura ativado, guardou as alterações efetuadas.

No que diz respeito a erros detetados, um deles ocorreu num número reduzido de folhas de cálculo eletrónicas antigas relativas a um ensaio realizado em HPLC. Nessas folhas de cálculo eletrónicas, existe uma célula referente a um parâmetro que estipula a posterior exclusão de valores (calculados) correspondentes a percentagens de impurezas presentes nas soluções amostra e que foram detetadas no ensaio. O valor contido nessa célula é posteriormente utilizado em dois tipos de funções lógicas:

- Caso o valor seja multiplicado pela média das áreas dos picos obtidos no cromatograma da solução padrão, existe uma função lógica que não contabiliza as áreas das soluções amostra inseridas pelo analista noutras células que são inferiores ao valor resultante desse produto;
- Caso o valor seja utilizado diretamente, existe outra função lógica que calcula a média das percentagens de cada impureza detetada nas soluções amostra e compara com o mesmo, não contabilizando todos os valores que são inferiores.

No entanto, foi detetado que o valor da célula em causa não estava a multiplicar por um fator de correção, apesar de ambos estarem mencionados no documento no qual a construção da mesma se baseou. De referir que ambos pertencem ao intervalo de zero a um. Deste modo, a função lógica estava a excluir valores que deviam ser considerados, o que não é correto e influencia os resultados finais que permitem concluir acerca da conformidade do ensaio.

Em algumas das folhas de cálculo eletrónicas deste mesmo ensaio, era ainda calculada a soma e não o máximo das percentagens associadas às impurezas desconhecidas presentes na solução amostra, não sendo correto pois o valor obtido tem um limite teórico associado que determina a conformidade do ensaio.

Outros erros a mencionar que foram esporadicamente detetados incluem:

- Aquando do desenvolvimento, a inserção de um valor numérico incorreto em células que serão posteriormente utilizadas em cálculos;
- Nas células que contêm fórmulas, a introdução de valores numéricos que não correspondem aos que estão no documento a partir do qual as mesmas foram desenvolvidas;
- Incorreto referenciamento de células;
- Ausência de alguns cálculos.

Outras Melhorias Implementadas

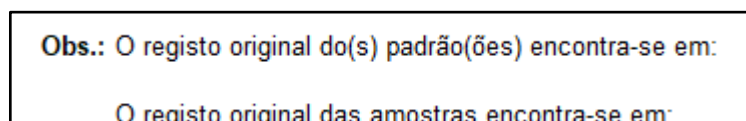
Às folhas de cálculo eletrónicas antigas foram ainda implementadas três sugestões dos analistas.

A primeira sugestão está relacionada com a implementação de uma célula destinada à introdução da data da análise por parte dos analistas visto que apenas continha a data de impressão que nem sempre corresponde à data mencionada.

Já a segunda sugestão está relacionada com a implementação, na área das observações da grande maioria das folhas de cálculo eletrónica, de texto que era sempre escrito pelos analistas manualmente.

Este texto está relacionado com o facto de os analistas colarem nas folhas de cálculo eletrónicas impressas os registos em papel provenientes de equipamentos como o caso das balanças, onde estão incluídas as massas pesadas, normalmente, para mais do que um lote de um dado produto. Tendo isto em conta e também que existe apenas um único registo em papel, este apenas pode ser colado numa única folha de cálculo eletrónica do ensaio em causa para um único lote, não podendo ser colocado nas restantes cópias dos restantes lotes, implicando que os analistas tenham de referenciar nas mesmas que o registo está colocado na folha de cálculo eletrónica impressa referente a um dado lote.

Com esta implementação, os analistas apenas têm de escrever o número do lote e entre outras informações que sejam necessárias, sendo mais eficaz e menos moroso. A Figura 4.73 apresenta o texto inserido.



Obs.: O registo original do(s) padrão(ões) encontra-se em:
O registo original das amostras encontra-se em:

Figura 4.73: Texto inserido na área das observações de algumas folhas de cálculo eletrónicas.

A terceira sugestão implicou a verificação do número de casas decimais em todas as células de modo a que às correspondentes a parâmetros que necessitam de apresentar cinco (massas), quatro (fatores de calibração) ou três (restante informação) fosse implementado esse mesmo número, fazendo com que o analista, mesmo estando possibilitado, não necessite de acrescentar ou retirar casas decimais. Isto deve-se ao número de casas decimais apresentado pelos equipamentos (como as balanças, HPLC e espectrofotómetro) poder variar, sendo necessário que as células apresentem o número de casas decimais máximo devolvido por cada tipo de equipamento. Desta forma:

- No caso das massas, todas as inseridas nas folhas de cálculo eletrónicas correspondem exatamente às obtidas na balança, mesmo que esta apresente menos de cinco casas

decimais. As células onde são executados cálculos e se obtenha nas mesmas massas, também possuem as cinco casas decimais mencionadas;

- No caso dos fatores de calibração, o número de casas decimais obtidos nas folhas de cálculo eletrónicas para os mesmos abrangem todas as casas decimais dos equipamentos onde vão ser inseridos, mesmo que estes admitam menos de quatro casas decimais (neste caso, o analista faz o devido arredondamento).

É de notar que o número de casas decimais utilizado entre os livros era inconsistente, e, com esta alteração, foi uniformizado.

As fórmulas que são colocadas nas folhas de cálculo eletrónicas na zona inferior da mesma (junto às observações) foram também modificadas de modo a serem mais legíveis. Uma folha de cálculo eletrónica antes desta modificação está apresentada na Figura 4.23 (apresentada no critério 29.3), e, a modificada, na Figura 4.24 (apresentada no critério 29.3).

Por fim, alguns títulos que identificam os ensaios foram igualmente de modo a serem uniformizados visto que:

- Existiam títulos que continham mais do que uma designação para um dado ensaio quando no documento onde é mencionado apenas era atribuída uma designação ao mesmo. Este caso está exemplificado na Figura 4.61 (apresentada no critério 57), tendo sido corrigido como é possível verificar na Figura 4.62 (apresentada no critério 57).
- Nas folhas de cálculo eletrónicas que contêm mais do que um ensaio, por vezes, só um deles era mencionado no título, como é o caso da folha de cálculo eletrónica apresentada na Figura 4.66 (apresentada no critério 68), posteriormente alterada como demonstra a Figura 4.67 (apresentada no critério 68).

4.4 A Validação das Folhas de Cálculo Eletrónicas

Como já referido no Capítulo 3, era utilizado um método pouco pormenorizado para a validação de folhas de cálculo eletrónicas do LCQ. Inicialmente, foi utilizado esse método tendo sido aplicado a 156 ficheiros (88 referentes a produtos acabados e 68 a de estabilidade) que contêm folhas de cálculo eletrónicas. Todos os valores inseridos e os resultados obtidos nas folhas de cálculo eletrónicas foram guardados eletronicamente em cópias dos ficheiros e os valores obtidos através da calculadora registados no formato papel. Visto que o método de validação referido não era o mais adequado, optou-se então por utilizar o método estabelecido pelo ISPE na GAMP 5.

Assim, a validação das folhas de cálculo eletrónicas foi realizada tendo em conta a abordagem selecionada no Capítulo 3. Tendo em conta a possibilidade de combinação de documentos descrita pelo ISPE na GAMP 5, foi elaborado um Protocolo de Validação que engloba o PV, a análise do risco, e os requisitos da ERU, EF e ED que foram definidos de uma forma generalizada que inclua todas as situações que possam ocorrer nas folhas de cálculo eletrónicas. É de salientar que existem requisitos pertencentes à ERU e EF que são comuns a todas as folhas de cálculo eletrónicas independentemente da categoria a que pertencem, sendo que, existem também requisitos pertencentes à ERU e EF que têm adicionalmente os requisitos da ED visto se tratar de um requisito específico das folhas de cálculo eletrónicas das categorias 4 e 5.

No que diz respeito aos testes a serem realizados às folhas de cálculo eletrónicas e que verificam os requisitos estipulados no Protocolo de Validação, foram realizadas a Testagem da Instalação e dos Requisitos e documentadas no RV. É de mencionar que tendo em conta que a Testagem da Instalação inclui testes relacionados com as medidas de segurança, integridade, restrição de acessibilidade e de confidencialidade das pastas e ficheiros e estas não foram implementadas, a mesma não ficou completa relativamente a estes aspetos. Já para a Testagem dos Requisitos foram utilizados três conjuntos de valores, e em alguns casos, mais do que três de modo a abranger todos os resultados possíveis devolvidos pelas folhas de cálculo eletrónicas, especialmente, no caso da utilização de funções lógicas.

No RV foi ainda incluída a MRR e o inventário das folhas de cálculo eletrónicas. É de salientar que o Protocolo de Validação foi incluído no RV pois assim é facilitada a consulta sem haver a necessidade de recorrer ao protocolo para tal efeito visto já estar presente no RV.

Como já mencionado, foram elaboradas duas listas: uma que contém as palavras-passe utilizadas aquando da implementação das funcionalidades, e, outra que contém o número atribuído a cada ensaio e que é utilizado no código das folhas de cálculo eletrónicas. Além disso, foi também elaborado uma tabela que os responsáveis por alterar as folhas de cálculo eletrónicas devem preencher sempre que, depois de validadas, for necessário proceder a tal de modo a registar o que modificou, quem a efetuou e quando.

Foi ainda elaborado um Procedimento Operacional Padrão que contém todos os aspetos relativos não só, ao desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas, como também, à validação, utilização e alteração das mesmas.

Por fim, de referir que foram validadas 15 folhas de cálculo eletrónicas, destas, 12 pertencentes a produtos acabados e 3 de estabilidade.

5. Conclusões e Propostas de Trabalho Futuro

As folhas de cálculo eletrónicas são bastante utilizadas na indústria farmacêutica para o processamento e registo de informação, nomeadamente, nos Laboratórios do Controlo da Qualidade (LCQ) onde podem auxiliar diretamente ou indiretamente na decisão da comercialização de um dado produto. As mesmas são equiparadas aos sistemas computadorizados e são consideradas registos eletrónicos quando armazenadas eletronicamente, sendo fundamental que cumpram todas as Boas Práticas de Fabrico (BPF) relativas a estes dois aspetos e que sejam validadas de modo a assegurar que foram desenvolvidas corretamente e que todas as medidas que permitam garantir a confidencialidade, restrição de acessibilidade, rastreabilidade, integridade, segurança, não-repúdio da informação e a não falsificação da identidade estipuladas nas BPF, estão devidamente implementadas.

As 829 folhas de cálculo eletrónicas correspondentes a 176 ficheiros que abrangem os produtos acabados e de estabilidade do LCQ dos Laboratórios Vitória, S.A. não estavam validadas e apenas faziam uso de duas das três funcionalidades disponibilizadas pela aplicação que permitem proteger as mesmas e as suas células contra alterações a serem realizadas por pessoas não autorizadas a tal (analistas). Além disso, a existência do sistema de *backup* da empresa permite cumprir também com as BPF. No entanto, todos os restantes aspetos relativos às BPF mencionados anteriormente não estavam a ser cumpridos.

Inicialmente, utilizou-se o método de validação das folhas de cálculo eletrónicas utilizado no LCQ dos Laboratórios Vitória, S.A. tendo sido aplicado a 156 ficheiros onde foi inserido um único conjunto de valores nas folhas de cálculo eletrónicas e os resultados obtidos a partir dos cálculos verificados quanto à sua conformidade através do recurso a uma calculadora. No entanto, esse método não era o mais adequado pois fazia uso de um número reduzido de conjuntos de valores e não testava outros aspetos relevantes como por exemplo, o correto ou incorreto referenciamento de células (que podem ou não estar envolvidas em cálculos) e as funcionalidades que permitem proteger o livro, as folhas de cálculo eletrónicas e as suas células. Assim, houve a necessidade de implementar um método mais adequado cuja testagem das folhas de cálculo eletrónicas fosse mais pormenorizada e, portanto, completa. Para o efeito, recorreu-se ao método de validação dos sistemas computadorizados (também aplicado às folhas de cálculo eletrónicas) estabelecido pelo *Internacional Society for Pharmaceutical Engineering* na *Good Automated Manufacturing Practice 5* (GAMP 5).

Com o objetivo de determinar quais os perigos inerentes ao desenvolvimento e utilização das folhas de cálculo eletrónicas que têm de ser prevenidos de forma mais urgente através da implementação de medidas, foi realizada uma análise do risco tendo sido identificados 57 perigos, dos quais, 33 pertencentes a um nível de risco elevado. Com o objetivo de eliminar ou mitigar todos os riscos, nomeadamente, os mais críticos, foram implementadas medidas de intervenção. Durante esta

fase, concluiu-se ainda que não só, as folhas de cálculo eletrónicas são reguladas pelas BPF e que necessitam efetivamente de ser validadas, como também, estão associadas a um impacto elevado relativamente à qualidade do produto, segurança dos utilizadores finais do produto e à integridade da informação.

Depois de realizada a análise do risco, selecionou-se a melhor abordagem para a validação. Para tal, procedeu-se à categorização das folhas de cálculo eletrónicas estabelecida na GAMP 5 de acordo com as categorias 3, 4 e 5 relacionadas com a complexidade das mesmas. Depois da classificação e tendo em conta o impacto determinado na análise do risco, concluiu-se ser necessário elaborar os documentos Especificação dos Requisitos do Utilizador e Especificação da Funcionalidade para as folhas de cálculo eletrónicas das três categorias e a Especificação do *Design* para as pertencentes às categorias 4 e 5, documentos estes mencionados na GAMP 5. Como consequência, na validação é necessário realizar a Testagem da Instalação e a Testagem dos Requisitos estipulados nesses documentos.

De seguida, procedeu-se à verificação de todas as folhas de cálculo eletrónicas de modo a não só, detetar erros e a corrigi-los, mas também, a implementar as medidas de intervenção propostas durante a análise do risco e que permitem cumprir com as BPF. No entanto, não foi possível aplicar as medidas relativas a: não falsificação da identidade, confidencialidade, não-repúdio, integridade e segurança da informação (não foi possível proteger as pastas e ficheiros que contêm as folhas de cálculo eletrónicas) e restrição de acessibilidade às pastas e ficheiros. Assim, sugere-se que estas medidas sejam implementadas a curto prazo. No entanto, implementou-se não só, o modo de leitura e a terceira funcionalidade disponibilizada pela aplicação que permite proteger o livro que contém as folhas de cálculo eletrónicas, como também, o número da revisão das folhas de cálculo eletrónicas e do documento a partir do qual as mesmas são elaboradas, tendo-se ainda criado um documento onde cada uma das alterações futuras deve ser mencionada, nomeadamente, quais são, quem as executou e quando. Desta forma, garante-se a rastreabilidade da informação.

Além disso, foram aplicados critérios que permitem não só, minimizar a ocorrência de erros aquando do desenvolvimento das folhas de cálculo eletrónicas (podendo ser utilizados aquando da verificação das mesmas), como também, facilitar a compreensão das mesmas por parte dos utilizadores finais. Destes critérios foram considerados 64 de modo a se comparar as folhas de cálculo eletrónicas antes da implementação e depois da mesma, tendo-se concluído que na grande maioria das vezes, os mesmos eram cumpridos de forma irregular ou nunca eram cumpridos. Deste modo, a implementação destes critérios permitiu uma uniformização significativa de todas as folhas de cálculo eletrónicas, bem como, uma verificação mais cuidada e pormenorizada.

Por fim, procedeu-se à validação de 15 folhas de cálculo eletrónicas (12 relativas aos produtos acabados e 3 aos de estabilidade), tendo sido elaborado um Protocolo de Validação generalizado que

permite abranger todas as folhas de cálculo eletrónicas e que inclui o Plano de Validação, os três documentos mencionados e a análise do risco. Da mesma forma, foi elaborado um Relatório de Validação que inclui o Protocolo de Validação, a Matriz da Rastreabilidade dos Requisitos, o inventário das folhas de cálculo eletrónicas e os resultados obtidos durante a validação de cada uma das mesmas. De mencionar ainda que foram elaborados outros três documentos: uma lista das palavras-passe utilizadas, uma lista que contém a numeração atribuída a cada ensaio contido nas folhas de cálculo eletrónicas e um Procedimento Operacional Padrão.

Visto não ter sido possível implementar as medidas relativas à confidencialidade, restrição de acessibilidade, segurança e integridade da informação relativamente às pastas e ficheiros, alguns testes da Testagem da Instalação não foram realizados por estes aspetos se incluírem na mesma. Como consequência, não é possível afirmar que as folhas de cálculo eletrónicas estão devidamente validadas visto que só a Testagem dos Requisitos foi realizada na sua totalidade, devendo a validação ser concluída futuramente.

Referências Bibliográficas

- [1] S. A. Laboratórios Vitória, «Quem somos». [Em linha]. Disponível em: <https://www.labvitoria.pt/pt/quemsomos?mt=2>. [Acedido: 10-Fev-2018].
- [2] S. A. Laboratórios Vitória, «Cronologia histórica». [Em linha]. Disponível em: <https://www.labvitoria.pt/pt/cronologia?mt=2>. [Acedido: 10-Fev-2018].
- [3] S. A. Laboratórios Vitória, «Fabrico». [Em linha]. Disponível em: <https://www.labvitoria.pt/pt/fabrico?mt=5>. [Acedido: 10-Fev-2018].
- [4] D. J. Power, «A Brief History of Spreadsheets», 2004. [Em linha]. Disponível em: <http://dssresources.com/history/sshistory.html>. [Acedido: 20-Mar-2018].
- [5] U.S. Environmental Protection Agency, «Intro to Excel spreadsheets». [Em linha]. Disponível em: <https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-06/documents/UsingExcelREV.pdf>. [Acedido: 20-Mar-2018].
- [6] T. T. Phan, «Technical Considerations for the Validation of Electronic Spreadsheets for Complying with 21 CFR Part 11», 2003. [Em linha]. Disponível em: http://alfresco.ubm-us.net/alfresco_images/pharma/2014/08/22/7432aebb-9f08-40f2-aa06-039b05f0fd6a/article-42756.pdf. [Acedido: 20-Mar-2018].
- [7] Computer Hope, «Lotus 1-2-3», 2017. [Em linha]. Disponível em: <https://www.computerhope.com/jargon/l/lotus123.htm>. [Acedido: 20-Mar-2018].
- [8] B. Schmid, C. Moor, G. Donzé, H. P. Saxer, P. M. Esch, e S. Hassler, «Good Laboratory Practice (GLP) –Guidelines for the Development and Validation of Spreadsheets», *Quality Assurance Journal*, vol. 13, n. 3–4, pp. 41–56, 2010.
- [9] Digital Unite, «What Is A Spreadsheet?» [Em linha]. Disponível em: <https://www.digitalunite.com/guides/microsoft-excel/what-spreadsheet>. [Acedido: 16-Abr-2018].
- [10] T. French, «What is Microsoft Excel and What is it For?», 2018. [Em linha]. Disponível em: <https://www.lifewire.com/what-is-microsoft-excel-3573533>. [Acedido: 16-Abr-2018].
- [11] Xendo, «6 Quick Tips About Excel Sheet Validation (GAMP)», 2018. [Em linha]. Disponível em: <https://www.xendo.com/news-blog/blog/72-6-quick-tips-about-excel-sheet-validation-gamp>. [Acedido: 13-Abr-2018].
- [12] Best Practice Modelling, «Best Practice Fundamentals». [Em linha]. Disponível em: <http://www.ssrp.org/files/documents/BPM-Best Practice Fundamentals.pdf>. [Acedido: 11-Abr-2018].
- [13] Oracle, «Assumptions and Other Crystal Ball Data Cells». [Em linha]. Disponível em: https://docs.oracle.com/cd/E57185_01/CYBUG/ch03s01.html. [Acedido: 17-Abr-2018].
- [14] Microsoft, «Create a new workbook». [Em linha]. Disponível em: <https://support.office.com/en-us/article/Create-a-new-workbook-ae99f19b-cecb-4aa0-92c8-7126d6212a83>. [Acedido: 16-

- Abr-2018].
- [15] Microsoft, «Detect errors in formulas». [Em linha]. Disponível em: <https://support.office.com/en-us/article/Detect-errors-in-formulas-3a8acca5-1d61-4702-80e0-99a36a2822c1>. [Acedido: 15-Abr-2018].
- [16] Microsoft, «Protect a workbook». [Em linha]. Disponível em: <https://support.office.com/en-us/article/protect-a-workbook-7e365a4d-3e89-4616-84ca-1931257c1517>. [Acedido: 16-Abr-2018].
- [17] Microsoft, «Protect a worksheet». [Em linha]. Disponível em: <https://support.office.com/en-us/article/protect-a-worksheet-3179efdb-1285-4d49-a9c3-f4ca36276de6>. [Acedido: 16-Abr-2018].
- [18] Microsoft, «Track changes in a Shared Workbook». [Em linha]. Disponível em: <https://support.office.com/en-us/article/track-changes-in-a-shared-workbook-22aea671-cac7-4fa3-845d-eeb23725bd15>. [Acedido: 14-Abr-2018].
- [19] Microsoft, «Add or remove a digital signature in Office files». [Em linha]. Disponível em: <https://support.office.com/en-us/article/add-or-remove-a-digital-signature-in-office-files-70d26dc9-be10-46f1-8efa-719c8b3f1a2d>. [Acedido: 14-Abr-2018].
- [20] Microsoft, «Find digital ID or digital signature services». [Em linha]. Disponível em: <https://support.office.com/en-us/article/find-digital-id-or-digital-signature-services-b06cfc76-56a1-4a74-b2dd-91a55de79cdf?ui=en-US&rs=en-US&ad=US>. [Acedido: 14-Abr-2018].
- [21] Microsoft, «About the shared workbook feature». [Em linha]. Disponível em: <https://support.office.com/en-us/article/about-the-shared-workbook-feature-49b833c0-873b-48d8-8bf2-c1c59a628534>. [Acedido: 14-Abr-2018].
- [22] Microsoft, «Collaborate on Excel workbooks at the same time with co-authoring». [Em linha]. Disponível em: <https://support.office.com/en-us/article/collaborate-on-excel-workbooks-at-the-same-time-with-co-authoring-7152aa8b-b791-414c-a3bb-3024e46fb104?ui=en-US&rs=en-US&ad=US>. [Acedido: 14-Abr-2018].
- [23] D. A. Howard e D. Harrison, «A Pragmatic Approach to the Validation of Excel Spreadsheets – Overview», *Pharma IT journal*, vol. 1, n. 2, pp. 6–11, 2007.
- [24] European Conference On APIs, «"What are the EU GMP Requirements for the Validation of Excel Spreadsheets?", 2014. [Em linha]. Disponível em: <https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/what-are-the-eu-gmp-requirements-for-the-validation-of-excel-spreadsheets>. [Acedido: 18-Abr-2018].
- [25] GMP-SOP, «Guideline for the Validation of Excel Spreadsheets». [Em linha]. Disponível em: <https://www.gmpsop.com/excel-spreadsheets-validation/>. [Acedido: 18-Abr-2018].
- [26] International Society for Pharmaceutical Engineering, *GAMP 5 - A Risk-Based Approach to*

Compliant GxP Computerized Systems. 2008.

- [27] T. French, «Learn How to Create Spreadsheet Templates in Excel», 2018. [Em linha]. Disponível em: <https://www.lifewire.com/description-of-template-3124032>. [Acedido: 18-Abr-2018].
- [28] Agência Europeia dos Medicamentos, «Good manufacturing practice». [Em linha]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001205.jsp&mid=WC0b01ac0580027088. [Acedido: 23-Abr-2018].
- [29] Organização Mundial da Saúde, «GMP Question and Answers». [Em linha]. Disponível em: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/gmp/en/. [Acedido: 23-Abr-2018].
- [30] International Society for Pharmaceutical Engineering, «What is GMP». [Em linha]. Disponível em: <https://ispe.org/initiatives/regulatory-resources/gmp/what-is-gmp>. [Acedido: 22-Abr-2018].
- [31] Organização Mundial da Saúde, «Production». [Em linha]. Disponível em: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/production/en/. [Acedido: 22-Abr-2018].
- [32] International Society for Pharmaceutical Engineering, «GMP Resources». [Em linha]. Disponível em: <https://ispe.org/initiatives/regulatory-resources/gmp>. [Acedido: 21-Abr-2018].
- [33] Comissão Europeia, «EudraLex - EU Legislation». [Em linha]. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex_en. [Acedido: 10-Abr-2018].
- [34] União Europeia, «Agência Europeia de Medicamentos (EMA)», 2018. [Em linha]. Disponível em: https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema_pt. [Acedido: 10-Abr-2018].
- [35] Agência Europeia dos Medicamentos, «About us». [Em linha]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000426.jsp&mid=. [Acedido: 10-Abr-2018].
- [36] Agência Europeia dos Medicamentos, «Guidance on good manufacturing practice and good distribution practice: Questions and answers». [Em linha]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000027.jsp. [Acedido: 10-Abr-2018].
- [37] Organização Mundial da Saúde, «Appendix 5 - Validation of computerized systems», em *WHO Technical Report Series 937, Fortieth Report*, 2006, pp. 141–146.
- [38] Organização Mundial da Saúde, «WHO brochure». [Em linha]. Disponível em: <http://www.who.int/about-us/what-we-do/who-brochure>. [Acedido: 02-Abr-2018].
- [39] Organização Mundial da Saúde, «WHO Technical Report Series». [Em linha]. Disponível em: <https://extranet.who.int/prequal/content/who-technical-report-series>. [Acedido: 13-Abr-2018].
- [40] The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for

- Human Use, «Mission». [Em linha]. Disponível em: <http://www.ich.org/about/mission.html>. [Acedido: 12-Abr-2018].
- [41] The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, «History». [Em linha]. Disponível em: <http://www.ich.org/about/history.html>. [Acedido: 12-Abr-2018].
- [42] U.S Food and Drug Administration, «FDA Organization», 2018. [Em linha]. Disponível em: <https://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/default.htm>. [Acedido: 10-Abr-2018].
- [43] USA Government, «Food and Drug Administration». [Em linha]. Disponível em: <https://www.usa.gov/federal-agencies/food-and-drug-administration>. [Acedido: 10-Abr-2018].
- [44] R. D. Mcdowall, «Effective and Practical Risk Management Options for Computerised System Validation», *Quality Assurance Journal*, vol. 9, n. 3, pp. 196–227, 2005.
- [45] D. Brunner, «Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)», *The Quality Assurance Journal*, vol. 8, n. 3, p. 207, 2004.
- [46] The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, «Introduction». [Em linha]. Disponível em: <https://www.picscheme.org/en/about-introduction>. [Acedido: 04-Abr-2018].
- [47] The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, «Introduction», em *Guide To Good Manufacturing Practice For Medicinal Products*, 2018.
- [48] The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, «Publications». [Em linha]. Disponível em: <https://picscheme.org/en/publications?tri=gmp>. [Acedido: 04-Abr-2018].
- [49] International Society for Pharmaceutical Engineering, «About ISPE». [Em linha]. Disponível em: <https://ispe.org/about>. [Acedido: 02-Abr-2018].
- [50] P. Tomar, «Good Automated Manufacturing Practices». [Em linha]. Disponível em: <https://pt.slideshare.net/PrashantTomar7/good-automated-manufacturing-practices>. [Acedido: 05-Abr-2018].
- [51] «GAMP Standards For Validation Of Automated Systems», 2008. [Em linha]. Disponível em: <https://www.rdmag.com/article/2008/03/gamp-standards-validation-automated-systems>. [Acedido: 13-Abr-2018].
- [52] Five Consultoria, «O que é Validação de Sistemas Computadorizados? O que é GAMP 5 ?» [Em linha]. Disponível em: <http://www.fiveconsultoria.com/o-que-e-validacao/>. [Acedido: 15-Abr-2018].
- [53] União Europeia, «Volume 4 Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Annex 11: Computerised Systems», 2011. [Em linha]. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/annex11_01-2011_en.pdf. [Acedido: 20-Abr-2018].
- [54] Organização Mundial da Saúde, «Annex 5 Guidance on good data and record management

- practices», em *WHO Technical Report Series 996, Fiftieth Report*, 2016, p. 171;182-186.
- [55] International Society for Pharmaceutical Engineering, «Process Equipment; Documentation and Records; Glossary», em *Good Manufacturing Practice Guide For Active Pharmaceutical Ingredients - Q7*, 2000, p. 11;12;39.
- [56] U.S Food And Drug Administration, «Glossary of Computer System Software Development Terminology (8/95)», 2014. [Em linha]. Disponível em: <https://www.fda.gov/iceci/inspections/inspectionguides/ucm074875.htm>. [Acedido: 22-Abr-2018].
- [57] U.S Food And Drug Administration, «Title 21 Part 820 Quality System Regulation», 2018. [Em linha]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=820&showFR=1>. [Acedido: 22-Abr-2018].
- [58] U.S. Department Of Health and Human Services, FDA, e Center for Devices and Radiological Health Center for Biologics Evaluation and Research, «Scope; Principles Of Software Validation», em *General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff*, 2002, p. 1–3;12.
- [59] União Europeia, «Volume 4, Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Chapter 4: Documentation», 2011. [Em linha]. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/chapter4_01-2011_en.pdf. [Acedido: 20-Abr-2018].
- [60] Organização Mundial da Saúde, «Annex 2- WHO Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products: Main Principles», em *WHO Technical Report Series 986, Forty-Eighth Report*, 2014, p. 115;116.
- [61] U.S Food And Drug Administration, «Title 21 Part 11 Electronic Records; Electronic Signatures - Subpart B - Electronic Records», 2018. [Em linha]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=11&showFR=1&subpartNode=21:1.0.1.1.8.2>. [Acedido: 23-Abr-2018].
- [62] U.S Food And Drug Administration, «Title 21 Part 11 Electronic Records; Electronic Signatures - Subpart A - General Provisions», 2018. [Em linha]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=11&showFR=1&subpartNode=21:1.0.1.1.8.1>. [Acedido: 23-Abr-2018].
- [63] OfniSystems, «Excel Spreadsheets». [Em linha]. Disponível em: <http://www.ofnisystems.com/fda-warning-letters/excel-spreadsheets/>. [Acedido: 01-Mai-2018].
- [64] LabCompliance, «FDA Warning Letters, Form 483 Observations, Establishment Inspection Reports». [Em linha]. Disponível em: http://www.labcompliance.com/usersclub/preview/fda_483.aspx. [Acedido: 01-Mai-2018].
- [65] LabCompliance, «Examples of Recent FDA Warning Letters / 483s Related to Electronic Record

- s (Part 11)». [Em linha]. Disponível em: http://www.labcompliance.com/solutions/expert_advice/computers/4104-warning-letters-part11.aspx. [Acedido: 01-Mai-2018].
- [66] R. Camp, «Regulator Concerns With Spreadsheets In Risk Management». [Em linha]. Disponível em: <http://www.all.com/wp-content/uploads/2015/01/Regulator-Concerns-with-Spreadsheets.pdf>. [Acedido: 01-Mai-2018].
- [67] L. Fish, «5 Benefits of Microsoft Excel», 2016. [Em linha]. Disponível em: <https://blogs.business.microsoft.com/en-gb/2016/07/08/top-5-benefits-microsoft-excel/>. [Acedido: 01-Mai-2018].
- [68] M. McCormick, «11 Disadvantages of Using Excel to Manage Your Pricing», 2016. [Em linha]. Disponível em: <https://blog.blackcurve.com/11-disadvantages-of-using-excel-to-manage-your-pricing>. [Acedido: 05-Mai-2018].
- [69] União Europeia, «Glossary». [Em linha]. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/glos4en200408_en.pdf. [Acedido: 06-Mai-2018].
- [70] M. Byrd, «GAMP® 5 Concept 2 – System Life Cycle», 2014. [Em linha]. Disponível em: <https://www.propharmagroup.com/blog/gampr-5-concept-2-system-life-cycle/>. [Acedido: 06-Mai-2018].
- [71] OfniSystems, «Requirements Traceability Matrix». [Em linha]. Disponível em: <http://www.ofni.com/services/validation/traceability-matrix/>. [Acedido: 23-Mai-2018].
- [72] S. Shields, «GAMP 5 A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems», 2013. [Em linha]. Disponível em: <http://asqorangeempire.org/wp-content/uploads/2013/10/GAMP-5-Part-1.pdf>. [Acedido: 06-Mai-2018].
- [73] Spectroscopy, «Understanding and Interpreting the New GAMP 5 Software Categories», 2009. [Em linha]. Disponível em: <http://www.spectroscopyonline.com/understanding-and-interpreting-new-gamp-5-software-categories?id=&sk=&date=&pageID=8>. [Acedido: 12-Mai-2018].
- [74] NNIT, «GAMP 5 – A brief overview», 2012. [Em linha]. Disponível em: http://iff.nu/classicasp/billeder/arrangementter/2012/GAMP5_IFF.pdf. [Acedido: 10-Mai-2018].
- [75] R. Acharya, «Good Engineering Practice and GAMP 5», 2008. [Em linha]. Disponível em: <https://community.learnaboutgmp.com/uploads/db7093/original/1X/0769ab34aa97e1e1bf267861ec0ac16600e951bb.pdf>. [Acedido: 07-Mai-2018].
- [76] K. C. Martin e A. R. Perez, «GAMP 5 Quality Risk Management Approach», *Pharmaceutical Engineering*, vol. 28, n. 3, pp. 1–7, 2008.
- [77] Vaisala, «Using the ISPE’s GAMP Methodology to Validate Environmental Monitoring System Software», 2014. [Em linha]. Disponível em: https://www.vaisala.com/sites/default/files/documents/CEN-LSC-G-Using-GAMP-Methods-to-Validate-CMS-Software-B211370EN-A_1.pdf. [Acedido: 11-Mai-2018].
- [78] «Validation and Use of Excel Spreadsheets in Regulated Environments». [Em linha]. Disponível

- em: <https://ppt-online.org/25152>. [Acedido: 12-Mai-2018].
- [79] Praxis Life Sciences, «Spreadsheet Validation», 2016. [Em linha]. Disponível em: http://validationcenter.com/wp-content/uploads/Praxis_Spreadsheet-Validation.pdf. [Acedido: 12-Mai-2018].
 - [80] The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, «Risk Management Methodology», em *Quality Risk Management - Q9*, 2005, p. 6.
 - [81] B. Tedstone, «Spreadsheet Validation», 2010. [Em linha]. Disponível em: <http://computersystemsvalidation.blogspot.com/2010/08/spreadsheet-validation.html>. [Acedido: 14-Mai-2018].
 - [82] HighPoint Solutions, «Risk-Based Approach to Validation». [Em linha]. Disponível em: <http://www.highpointsolutions.com/wp-content/uploads/Risk-Based-Approach-to-Validation.pdf>. [Acedido: 18-Mai-2018].
 - [83] OfniSystems, «Validation Plans (VP)». [Em linha]. Disponível em: <http://www.ofnisystems.com/services/validation/validation-plans/>. [Acedido: 23-Mai-2018].
 - [84] IVT Network, «The 5 Essential Sections of Any Validation Plan», 2013. [Em linha]. Disponível em: <http://www.ivtnetwork.com/article/5-essential-sections-any-validation-plan>. [Acedido: 23-Mai-2018].
 - [85] OfniSystems, «User Requirement Specifications». [Em linha]. Disponível em: <http://www.ofnisystems.com/services/validation/user-requirement-specifications/>. [Acedido: 23-Mai-2018].
 - [86] OfniSystems, «Functional Requirements». [Em linha]. Disponível em: <http://www.ofnisystems.com/services/validation/functional-requirements/>. [Acedido: 23-Mai-2018].
 - [87] D. Harrison e A. D. Howard, «A Pragmatic Approach to the Specification of Excel Spreadsheets», *Pharma IT journal*, vol. 1, n. 3, pp. 29–35, 2007.
 - [88] Microsoft, «LOOKUP function». [Em linha]. Disponível em: <https://support.office.com/en-us/article/lookup-function-446d94af-663b-451d-8251-369d5e3864cb>. [Acedido: 24-Mai-2018].
 - [89] P. Osborne, «Configuration Specification», em *Validation - A Supplier and End Users Perspective*, 2011, p. 28.
 - [90] D. Broszeit, «Spreadsheet Validation in the GMP environment (1 of 2)», 2016. [Em linha]. Disponível em: <https://blog.ch.atosconsulting.com/spreadsheet-validation-gmp-environment-1-2/>. [Acedido: 23-Mai-2018].
 - [91] Project Management, «Requirements Traceability Matrix - RTM», 2017. [Em linha]. Disponível em: <https://project-management.com/requirements-traceability-matrix-rtm/>. [Acedido: 23-Mai-2018].
 - [92] D. Harrison e D. A. Howard, «A Pragmatic Approach to the Testing of Excel Spreadsheets», vol. 1, n. 4, pp. 25–31, 2007.
 - [93] OfniSystems, «Operational Qualification». [Em linha]. Disponível em: <http://www.ofnisystems>

- .com/services/validation/operational-qualification/. [Acedido: 23-Mai-2018].
- [94] IVT Network, «3 Faces of Spreadsheet Validation», 2015. [Em linha]. Disponível em: <http://www.ivtnetwork.com/article/3-faces-spreadsheet-validation>. [Acedido: 15-Mai-2018].
- [95] D. Broszeit, «Spreadsheet Validation in GMP environment (2 of 2)», 2016. [Em linha]. Disponível em: <https://blog.ch.atosconsulting.com/spreadsheet-validation-gmp-environment-2-2/>. [Acedido: 23-Mai-2018].
- [96] S. Choudhary, «SOP on Validation of Microsoft Excel Calculations Worksheets», 2016. [Em linha]. Disponível em: <http://pharmapathway.com/sop-on-validation-of-microsoft-excel-calculations-worksheets/>. [Acedido: 21-Mai-2018].
- [97] OMCL Network of the Council of Europe, «Validation Of Computerised Systems - Annex 1: Validation Of Computerised Calculation Systems: Example Of Validation Of In-House», 2009. [Em linha]. Disponível em: https://www.edqm.eu/medias/fichiers/NEW_Annex_1_Validation_of_computerised_calculation.pdf. [Acedido: 25-Mai-2018].
- [98] P. L. Bewig, «How do you know your spreadsheet is right? Principles, Techniques and Practice of Spreadsheet Style», 2005. [Em linha]. Disponível em: <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/1301/1301.5878.pdf>. [Acedido: 19-Mar-2018].
- [99] A. Chan, «Excel Spreadsheets Best Practices». [Em linha]. Disponível em: <https://www.soa.org/News-and-Publications/Newsletters/Compact/2015/march/Excel-Spreadsheets-Best-Practices.aspx>. [Acedido: 28-Mar-2018].
- [100] ICAEW, *Twenty principles for good spreadsheet practice*, 2.^a ed. 2015.
- [101] C. J. Collins, «Microsoft Excel: Rules for designing Excel workbooks», 2017. [Em linha]. Disponível em: <https://www.journalofaccountancy.com/issues/2017/may/how-to-design-excel-workbooks.html>. [Acedido: 13-Mar-2018].
- [102] OpenOffice, «Guide To Good Spreadsheets». [Em linha]. Disponível em: <http://openoffice.org/openoffice/chapters/gooddesigncalc.pdf>. [Acedido: 02-Abr-2018].
- [103] Audit Excel, «Best practice in excel for engineers and scientists», 2016. [Em linha]. Disponível em: <https://www.auditexcel.co.za/blog/best-practice-excel-engineers-scientists/>. [Acedido: 01-Abr-2018].
- [104] T. French, «Dos and Dont's of Entering Data in Excel», 2018. [Em linha]. Disponível em: <https://www.lifewire.com/dos-and-donts-of-entering-data-in-excel-3123490>. [Acedido: 30-Mar-2018].
- [105] Perfect XL, «Create & Maintain Good Spreadsheets». [Em linha]. Disponível em: <https://www.perfectxl.com/about-spreadsheets/create-maintain-spreadsheets/>. [Acedido: 25-Mar-2018].
- [106] Best Practice Fundamentals, «Best Practice Spreadsheet Modelling Standards». [Em linha]. Disponível em: <http://www.ssr.org/files/documents/BPM-Best-Practice-Fundamentals.pdf>.

[Acedido: 25-Mar-2018].

- [107] Chandoo, «10 Tips to Make Better and Boss-proof Excel Spreadsheets». [Em linha]. Disponível em: <https://chandoo.org/wp/make-better-excel-sheets/>. [Acedido: 27-Mar-2018].
- [108] D. Hawley e R. Hawley, «Reducing Workbook and Worksheet Frustration», *Excel Hacks*, 2007. [Em linha]. Disponível em: <https://www.safaribooksonline.com/library/view/excel-hacks-2nd/9780596528348/ch01.html>. [Acedido: 14-Mar-2018].
- [109] M. Kilkelly, «Excel for Architects – 9 Steps to Beautiful Spreadsheets», 2014. [Em linha]. Disponível em: <https://archsmarter.com/9-steps-beautiful-spreadsheets/>. [Acedido: 14-Mar-2018].
- [110] P. Frank, «How to Make Excel Spreadsheets Look Amazing», 2016. [Em linha]. Disponível em: <https://www.concordiatechnology.org/blog/2016/04/how-to-make-spreadsheets-look-amazing>. [Acedido: 16-Mar-2018].
- [111] Corporate Finance Institute®, «Guide to Excel Modeling Best Practices». [Em linha]. Disponível em: <https://corporatefinanceinstitute.com/resources/excel/study/excel-modeling-best-practices/>. [Acedido: 19-Mar-2018].
- [112] J. Batson e N. Read, «Spreadsheet Modelling Best Practice», 1999. [Em linha]. Disponível em: <http://www.eusprig.org/smbp.pdf>. [Acedido: 20-Mar-2018].
- [113] M. Van Der Blonk, «10 worst Microsoft Excel practices», 2009. [Em linha]. Disponível em: <http://michiell.wordpress.com/2009/04/05/10-worst-microsoft-excel-practices/>. [Acedido: 13-Mar-2018].
- [114] The London School Of Economics And Political Science, «Excel 2003 Spreadsheet Design Good Practice Guidelines». [Em linha]. Disponível em: <http://www.lse.ac.uk/intranet/LSEServices/IMT/guides/softwareGuides/office2003/Excel-2003-Spreadsheet-Design-Good-Practice-Guidelines.pdf>. [Acedido: 22-Mar-2018].
- [115] C. Chhabra, «Cell and Range Naming in Excel». [Em linha]. Disponível em: <https://www.goodly.co.in/cell-and-range-naming-in-excel/>. [Acedido: 17-Mar-2018].
- [116] Extend Office, «How to create dynamic named range in Excel?» [Em linha]. Disponível em: <https://www.extendoffice.com/documents/excel/1335-excel-create-dynamic-range.html>. [Acedido: 23-Mar-2018].
- [117] «Microsoft Excel 2007 Accessibility Best Practices», 2018. [Em linha]. Disponível em: https://www.ok.gov/OSF/documents/AccessibilityBestPractices_MSEExcel2007.docx. [Acedido: 16-Mar-2018].
- [118] Perfect XL, «Use Consistent Labels». [Em linha]. Disponível em: <https://www.perfectxl.com/about-spreadsheets/excel-guidelines-for-professionals/use-consistent-labels/>. [Acedido: 28-Mar-2018].

- [119] Breaking Into Wallstreet, «Excel Formatting: Best Practices in Financial Models». [Em linha]. Disponível em: <https://samples-breakingintowallstreet-com.s3.amazonaws.com/BIWS-Excel-Formatting-Best-Practices.pdf>. [Acedido: 15-Mar-2018].
- [120] T. Wilson, «10 Things You Should Always Do (or Not Do) in Excel», 2014. [Em linha]. Disponível em: <https://analyticsdemystified.com/excel-tips/10-things-you-should-always-do-or-not-do-in-excel/>. [Acedido: 19-Mar-2018].

Anexo A

A1 - Critérios Para o Desenvolvimento de Folhas de Cálculo Eletrónicas

Critérios Gerais

1. Verificar o livro desenvolvido antes de ser libertado para uso pelos utilizadores [98];
2. Deve haver uma revisão do livro por outra pessoa que não a que o desenvolveu [99];
3. O livro, e, portanto, as folhas de cálculo eletrónicas, deve estar adaptado aos seus utilizadores [100];
4. Deve-se incluir mensagens explicativas de modo a auxiliar os utilizadores e revisores na compreensão do modo de utilização do livro ou a fornecer outras informações relevantes [101];
5. Não usar as folhas de cálculo eletrónicas como documento de texto [102];
6. Eliminar todas as células com informação que não está a ser utilizada [103];
7. As folhas de cálculo eletrónicas devem ser construídas considerando possíveis alterações futuras, prolongando-se assim o seu tempo de vida útil [100];
8. Deve existir uma cópia de segurança dos ficheiros que contêm folhas de cálculo eletrónicas [100];
9. Deve existir controlo da versão das folhas de cálculo eletrónicas [100];
10. Guardar frequentemente o trabalho em execução de forma manual e não automaticamente visto não ser tão seguro [104];
11. O aspeto estético do livro deve ser considerado em último lugar [105];
12. Privilegiar a clareza à estética do livro [105];
13. Não devem existir referências circulares [100];
14. As folhas de cálculo eletrónicas que contêm informação a ser analisada ao longo de um período de tempo [106]:
 - 14.1. Devem explicitar claramente a data de início da análise;
 - 14.2. O número de períodos deve estar colocado numa célula ou num intervalo de células;
 - 14.3. A periodicidade deve ser claramente identificável;
 - 14.4. O período deve conter constantes temporais (por exemplo, horas, dias, meses, anos);
 - 14.5. Se possível e adequado, nenhuma folha de cálculo eletrónica em que se realize uma análise de informação ao longo do tempo deve conter suposições e resultados para mais do que uma periodicidade.

15. O **objetivo** e **conteúdo** de cada célula devem estar sempre visualmente identificáveis [106]:
 - 15.1. Cada célula deve estar visualmente identificada quanto ao seu **conteúdo** como contendo apenas constantes, fórmulas ou ambos;
 - 15.2. Cada célula deve estar visualmente identificada quanto ao seu **objetivo** como sendo uma célula assumptiva ou não assumptiva, isto é, células alteráveis pelo utilizador e não alteráveis pelo mesmo, respetivamente.
16. Deve-se evitar (a não ser que necessário) o recurso a funcionalidades avançadas como a linguagem de programação e macros (apenas as mais simples), quando outras soluções mais simples permitem alcançar o mesmo objetivo [100, 106];
17. Recorrer ao cálculo automático e não ao manual [100, 106];

Outros Critérios

18. Restringir a área de trabalho das folhas de cálculo eletrónicas a um número mínimo de colunas/linhas [107];
19. Dar ênfase à informação mais importante contida nas células através da sua formatação [102];
20. Toda a célula cujo desenvolvimento não se encontra concluído deve estar visualmente identificável como “trabalho em progresso” [106];
21. Exceto quando estritamente necessário, não recorrer à formatação das células como texto [108]. Em alternativa, recorrer à utilização do apóstrofe [104];
22. Deve-se sempre explicitar claramente as unidades [105];
23. Nunca unir células [105];
24. O tamanho da largura e da altura das colunas e linhas deve estar sempre adaptado manualmente ao tamanho da letra de modo à informação ser bem visível na sua totalidade e a dar um espaço adicional (mas não em demasia) [109];
25. As linhas de grelha devem estar desativadas [110];
26. No que diz respeito a folhas de cálculo eletrónicas que dispõe uma grande quantidade de informação ao longo das suas colunas, não se deve aplicar todos os limites às células (superior, inferior e laterais), devendo ser apenas apresentadas as linhas estritamente necessárias de modo a não distraírem o utilizador [109]. Assim [109]:
 - 26.1. As linhas verticais devem adotar um estilo picotado e as horizontais devem ser contínuas;

- 26.2.** No caso de se colorir o fundo das células da coluna alternadamente, apenas as linhas verticais devem ser contínuas, não se aplicando nenhum estilo às linhas horizontais.
- 27.** Se possível, limitar o número de colunas e linhas de uma folha de cálculo eletrónica de modo a que a informação esteja toda visível sem ser necessário navegar no mesmo para a visualizar [99, 106];
- 28.** É recomendado que o título das folhas de cálculo eletrónicas e títulos de tabelas, especialmente, em folhas de cálculo eletrónicas que contém muita informação disposta ao longo das linhas ou colunas, estejam sempre visíveis e, portanto, a sua apresentação seja fixada (funcionalidade da fixação de painéis) [106];
- 29.** Desenvolver as folhas de cálculo eletrónicas tendo por base a verificação da informação inserida e obtida de modo a que sejam interativas com o seu utilizador [100]. Assim, no caso do *Microsoft Excel*, utilizar sempre que possível a:
 - 29.1.** Funcionalidade da verificação de erros;
 - 29.2.** Funcionalidade da formatação condicional;
 - 29.3.** Funcionalidade da validação de dados.

Proteção do Ficheiro, Livro, Folhas de Cálculo Eletrónicas e Células

- 30.** De modo a garantir a integridade da informação, proteger:
 - 30.1.** Os ficheiros que contêm folhas de cálculo eletrónicas recorrendo-se ao modo de leitura que não deve ser desativado pelos utilizadores;
 - 30.2.** O livro (no caso do *Microsoft Excel*, utilizar a respetiva funcionalidade) [106];
 - 30.3.** As folhas de cálculo eletrónicas (no caso do *Microsoft Excel*, utilizar a respetiva funcionalidade) [106];
 - 30.4.** As células que [106]:
 - 30.4.1.** Contêm valores ou fórmulas que não podem ser alterados pelo utilizador final devem estar protegidas;
 - 30.4.2.** São alteráveis pelo utilizador final (assumptivas) devem ser as únicas que estão desprotegidas.
- 31.** De modo a que as medidas de proteção sejam eficazes, devem ser aplicadas em conjunto com a utilização de palavras-passe [111];
- 32.** Quando utilizadas, deve ser elaborada uma lista das palavras-passe [106];

Organização e Estruturação da Informação no Livro

- 33.** A informação deve estar organizada de modo a ser lida da célula do topo esquerdo para a célula inferior direita [105]. Deve, portanto, ser lida desde a primeira folha de cálculo eletrónica à última, de cima para baixo e da esquerda para a direita [112];
- 34.** A informação relativa a um dado assunto deve estar contida apenas num livro, quer seja disposta por uma ou várias folhas de cálculo eletrónicas (visto que, apesar de a informação ser acerca do mesmo assunto, pode haver a necessidade de a separar por esta poder ser dividida em vários tópicos que não estão relacionados entre si) [108]. Em suma, toda a informação relacionada com um dado assunto deve estar junta, e a restante separada [104];
- 35.** No caso das células assumptivas e não assumptivas, estas podem estar organizadas de duas formas possíveis não obrigatórias devendo-se adotar a que melhor se enquadra à situação [112]:
 - 35.1.** Por diferentes folhas de cálculo eletrónicas (uma destinada às células assumptivas, e outra às não assumptivas) [112];
 - 35.2.** Na mesma folha de cálculo eletrónica estando distribuída por diferentes áreas fisicamente separadas não alternadas e de modo a que as células assumptivas estejam dispostas em primeiro lugar relativamente aos cálculos [112]. Essas áreas podem ser coloridas ou atribuída uma designação às mesmas [112].
 - 35.3.** Independentemente do modo de organização escolhido:
 - 35.3.1.** As alterações realizadas a uma dada área de uma dada folha de cálculo eletrónica não devem afetar as outras de modo a não haver problemas quando for necessário inserir/eliminar colunas/linhas [100];
 - 35.3.2.** Caso seja necessário realizar uma soma, média ou outro cálculo deste tipo a um conjunto de células assumptivas, pode-se colocar o cálculo junto das mesmas por estar relacionada com a informação que é analisada e, se estiver noutro local, a compreensão da folha de cálculo eletrónica é menos intuitiva [112].
- 36.** Não usar demasiadas ou insuficientes folhas de cálculo eletrónicas [113];
- 37.** Não ocultar células, linhas, colunas e folhas de cálculo eletrónicas [103, 105]. As exceções à regra são:
 - 37.1.** Quando é estritamente necessário ocultar informação que não possa estar contida noutra folha de cálculo eletrónica [105];

- 37.2.** No caso de ser necessário apresentar apenas os resultados principais de um dado livro, por exemplo, a uma entidade, e não seja necessário apresentar os cálculos intermédios [107].
- 38.** Não deve haver colunas, linhas e células em branco/vazias num conjunto de informação que está a ser analisada, devendo ser disposta sem interrupções, isto é, não deve existir espaço entre as células dos títulos e as células que estes representam [104, 108];
- 39.** As colunas e linhas em branco/vazias devem ser usadas para delimitar áreas que estejam relacionadas e separá-las das restantes [98];
- 40.** Os gráficos devem ser colocados nas folhas de cálculo eletrónicas a partir das quais são desenvolvidos em vez de estarem numa folha de cálculo eletrónica específica para os mesmos [106];
- 41.** As folhas de cálculo eletrónicas destinadas à apresentação de informação devem ser apenas incluídas se não for possível atingir o mesmo objetivo recorrendo a outras soluções [106];
- 42.** Se possível e adequado, devem ser criadas folhas de cálculo eletrónicas específicas para a inclusão de ligações de e para outros livros, separadamente [106];

Documentação das Folhas de Cálculo Eletrónicas

- 43.** Sempre que um livro contiver mais do que uma folha de cálculo eletrónica, deve haver uma primeira folha de cálculo eletrónica que é designada como a capa do mesmo [106]. Esta deve conter:
- 43.1.** O título do livro [101];
- 43.2.** O nome da pessoa responsável pelo desenvolvimento do livro [101];
- 43.3.** Nome dos revisores [101];
- 43.4.** Data de criação [101];
- 43.5.** Versão [112];
- 43.6.** Lista de recentes alterações (se aplicável) [112];
- 43.7.** Notas visíveis, que devem conter:
- 43.7.1.** Descrição dos conteúdos do livro [106];
- 43.7.2.** Descrição do objetivo, se não for óbvio [101];
- 43.7.3.** Instruções e avisos para quem utilizar e alterar o livro [106, 112].
- 44.** Sempre que há mais do que uma folha de cálculo eletrónica deve haver uma tabela de conteúdos que indica a estrutura e composição do livro [106]. Esta deve [106]:
- 44.1.** Dispor os números das páginas das folhas de cálculo eletrónicas;
- 44.2.** Estar localizada no início do livro.

- 45. A numeração das páginas na tabela de conteúdos deve corresponder à das respetivas folhas de cálculo eletrónicas [106];
- 46. Sempre que mais de dois livros estejam envolvidos em ligações entre livros, deve-se criar um diagrama em cada livro de modo a mostrar as ligações entre eles [106];

Células de Assumpção

- 47. Quando uma dada célula assumptiva possui um limitado/finito número de opções de informação que pode ser introduzida, as mesmas devem ser apresentadas ao utilizador final (no caso do *Microsoft Excel*, através da funcionalidade da validação de dados) [106];
- 48. Cada célula assumptiva só deve poder ser introduzida uma vez [106];
- 49. Caso se opte por organizar as células assumptivas e não assumptivas por diferentes folhas de cálculo eletrónicas:
 - 49.1. As folhas de cálculo eletrónicas que contém as células assumptivas e não assumptivas devem estar visualmente identificadas como tal [106];
 - 49.2. As células assumptivas e não assumptivas devem, sempre que possível, estar numa única folha de cálculo eletrónica/livro destinada a cada um dos tipos de células ou então minimizar o seu número [106];
 - 49.3. As folhas de cálculo eletrónicas das células assumptivas e não assumptivas devem ter as mesmas organizadas e não distribuídas aleatoriamente [101].

Células Com Fórmulas

- 50. Evitar a repetição de fórmulas, ou seja, uma fórmula já desenvolvida deve ser referenciada se se pretender usar noutras células, não se devendo, portanto, construí-la novamente [105];
- 51. Sempre que uma fórmula é copiada de uma célula para outra ou sempre que se insere/elimina colunas/linhas à esquerda ou acima de fórmulas, confirmar se estão corretas [114];
- 52. As fórmulas devem ser colocadas abaixo e/ou à direita das células que vão utilizar, ou seja, devem referenciar as células que estão acima ou à sua esquerda [112]. Deve-se, portanto, organizar as fórmulas da esquerda para a direita e/ou de cima para baixo [112];
- 53. Para colunas com muitas linhas de informação, optar por colocar as fórmulas com somas, médias ou cálculos desse tipo por cima do título da coluna de modo a evitar deslocar-se até à base das mesmas para visualizar o resultado obtido [104];

- 54. Se possível, não devem ser usadas fórmulas complexas, devendo ser simplificadas através da sua repartição por múltiplas células em partes menores, mais simples e fáceis de compreender e corrigir [100, 106];
- 55. Fixar as células usadas nas fórmulas que não são alteráveis usando o símbolo \$ [100];
- 56. Não utilizar valores numéricos suscetíveis de serem mutáveis no tempo nas fórmulas (por exemplo, taxas, entre outros) [100]. Os mesmos devem ser colocados em células e referenciados nas células de fórmulas de modo a que se o valor for alterado seja alterado automaticamente em todas as células onde está referenciado [100, 112];
- 57. Caso uma célula tenha de originar vários resultados conforme certas condições/limites que tenham de lhe ser aplicados, utilizar funções lógicas condicionais (por exemplo, a função “SE”) [98];
- 58. É recomendado não recorrer a fórmulas de matriz, especialmente, se utilizarem um intervalo de informação significativo [108];

Referenciamento de Células

- 59. Não escrever manualmente o nome da célula/conjunto de células pertencentes à mesma folha de cálculo eletrónica, a outra do mesmo livro ou de um livro diferente que se pretende/m utilizar nas fórmulas [104]. Deve-se optar por referenciar diretamente a célula na fórmula aquando do seu desenvolvimento com o clique do rato [104];
- 60. No que diz respeito à utilização de informação contida em células de outras folhas de cálculo eletrónicas, pode-se optar por referenciar a célula pretendida na folha de cálculo eletrónica onde se pretende utilizá-la e, por fim, referenciá-la nas fórmulas onde a mesma é necessária [105];
- 61. Caso seja expectável que a uma dada coluna ou linha sejam adicionadas novas informações que serão utilizadas em cálculos, optar por não referenciar mais células do que é suposto de modo a que os cálculos sejam atualizados à medida que a informação vai sendo inserida (por exemplo, não referenciar o intervalo A1-A1000) [108];

Atribuição de Designações

- 62. O nome atribuído ao ficheiro deve permitir [106]:
 - 62.1. Diferentes versões do ficheiro;
 - 62.2. Diferenciar o ficheiro de outros.
- 63. Designar cada folha de cálculo eletrónica de forma adequada [107];

- 64.** Atribuir uma designação simples, breve, distinguível e com significado lógico a cada célula ou a um conjunto das mesmas que contenham assunções (por exemplo, “=distância/tempo” em vez de “=C1/B6”) [112, 115]. Para tal, considerar que:
- 64.1.** A primeira letra deve ser uma letra, _ ou / [115];
 - 64.2.** Não utilizar espaços mas sim _ [115];
 - 64.3.** Não utilizar designações que são designações de células (por exemplo, A1) [115];
 - 64.4.** Não repetir designações [115];
 - 64.5.** Não designar células em demasia [115];
 - 64.6.** A designação atribuída deve identificar claramente o conteúdo ou o uso das células [106].
- 65.** De modo a manter o nome atribuído a um conjunto de células atualizado aquando da inserção de informação ao mesmo, optar, no caso do *Microsoft Excel*, pelos *dynamic named range* ou pelas tabelas do *Excel* que atualizam automaticamente (caso seja adequado) [108, 116]. Deste modo, ao atualizar o nome, atualiza também as células incluídas nos cálculos visto que contabiliza as que foram acrescentadas pois adquiriram o nome das células já referenciadas nas fórmulas [108, 116];
- 66.** As hiperligações devem ter uma designação descritiva e não ambígua relativamente ao conteúdo a que vão estar associadas (por exemplo, não utilizar “Clicar aqui”) [117];

Títulos das Linhas e Colunas

- 67.** Todas as linhas e colunas devem estar identificadas através de um título [117];
- 68.** Os títulos das linhas e colunas devem ser:
- 68.1.** Claros [109];
 - 68.2.** Objetivos [109];
 - 68.3.** Legíveis [109];
 - 68.4.** Se possível, curtos [118].
- 69.** Os títulos das linhas e colunas não devem ter uma designação numérica [104]. Caso seja necessário, optar por não os formatar como texto, mas, optar por soluções que permitam que a aplicação reconheça a célula como texto, como já foi mencionado [104];
- 70.** Os títulos devem estar no topo das colunas e no início das linhas onde a informação vai ser introduzida [104];
- 71.** Os títulos das colunas e linhas devem ser colocados apenas em uma célula e não em duas células unidas na vertical ou na horizontal [117];
- 72.** Todos os títulos devem ser reconhecidos como tal pela aplicação [104];

- 73. Gráficos, imagens e diagramas devem ter um título ou algum texto descritivo, excetuando o que é apenas para efeito decorativo [117];
- 74. As folhas de cálculo eletrônicas que contêm informação a ser analisada ao longo de um período de tempo [106]:
 - 74.1. Devem conter os títulos correspondentes à data de início e término do período e ao número do período;
 - 74.2. O título correspondente à data de término da análise deve estar sempre visível;
 - 74.3. Se possível e adequado, os títulos que contêm a periodicidade devem estar dispostos ao longo das linhas e não das colunas;
 - 74.4. Os títulos que contêm periodicidade devem estar sempre visíveis através da funcionalidade de fixação dos painéis.

Formatação da Letra

- 75. Limitar o número de estilos de letra a apenas um ou dois [109]. *Calibri, Helvetica e Arial* são considerados bons estilos de letra ao contrário de *Comic Sans*, que utiliza serifas [119];
- 76. O tamanho da letra deve ser grande o suficiente de modo a ser legível, normalmente, de tamanho 10,11 ou 12 [119];
- 77. De modo a destacar informação importante (por exemplo, títulos, totais, entre outra informação) pode recorrer-se:
 - 77.1. Ao tamanho de letra, isto é, utilizar diferentes tamanhos de letra de modo a hierarquizar e a diferenciar a informação, nomeadamente, os títulos devem possuir o tamanho de letra superior, seguido dos subtítulos e por fim a restante informação [109];
 - 77.2. À capitalização [109];
 - 77.3. Ao negrito, podendo ainda ser usado para datas (dias, meses, anos) e células de assunções que devam ser importantes realçar e chamar à atenção [119].
- 78. O itálico deve ser usado para percentagens e valores que representam mudanças ao longo de um período de tempo (por exemplo, taxas) [119];
- 79. As hiperligações devem ter a letra a negrito e sublinhada [106];

Cores

- 80. A cor não deve ser usada em exagero de modo a não distrair o utilizador final, mas sim, a destacar a informação essencial ou a informar acerca de algo, quer seja em fundos, texto ou linhas [109, 110];

81. A cor quando usada deve apresentar um elevado contraste entre a cor do fundo e a da letra, optando-se assim pelo uso de fundo escuro e texto claro ou vice-versa [117];
82. A distinção do tipo de **conteúdo** presente nas células pode ser feita através do recurso a cores para a letra [106]:
 - 82.1. Azul para constantes;
 - 82.2. Preto para fórmulas;
 - 82.3. Verde para fórmulas com constantes.
83. De acordo com o tópico anterior, o texto deveria ter cor azul, no entanto, deve estar a preto para facilitar a leitura [119];
84. Relativamente ao tópico anterior, se uma célula que contenha texto tiver a mesma função que uma célula que contenha uma constante, a mesma deve ter a cor de letra azul [119];
85. Toda a célula que esteja limitada quanto à informação que pode ser introduzida na mesma, sendo por isso, apresentada ao utilizador uma lista com as várias opções que o mesmo pode seleccionar (no caso do *Microsoft Excel*, possibilidade fornecida através da funcionalidade da validação de dados), deve ser formatada como as células assumptivas [106];
86. As hiperligações devem ter uma letra com uma cor viva [106];
87. O fundo das folhas de cálculo eletrónicas deve ser branco, exceto, quando aplicado a títulos (mas não em demasia), gráficos (caso seja adequado) e a células assumptivas que podem ser coloridos [106, 119];
88. Identificar o **objetivo** das células colorindo o fundo das células de assunções com uma cor (por exemplo, cinzento claro) e as de resultados a branco/sem preenchimento [106];
89. A identificação visual de células classificadas como “trabalho em progresso” é feita através do recurso à cor amarela clara para o seu fundo [106];
90. Pode ser utilizada uma cor de fundo nos separadores que permitem aceder a cada folha de cálculo eletrónica se se pretender atribuir-lhe uma categoria [107];
91. Deve-se colorir o fundo de linhas e colunas alternadamente quando contêm muita informação disposta ao longo das mesmas de modo a facilitar a leitura [109];

Legendas

92. As legendas devem existir e podem estar numa folha de cálculo eletrónica específica para tal [104]. As mesmas aplicam-se a:
 - 92.1. Cores [104];
 - 92.2. Abreviaturas [104];

92.3. Formatos e estilos [106];

Hiperligações

As hiperligações devem:

- 93.** Ter o objetivo claramente identificado [117];
- 94.** Estar localizadas corretamente consoante para onde se pretende deslocar na folha de cálculo eletrónica, isto é, à esquerda/direita se se pretende ir para a folha de cálculo eletrónica da esquerda/direita ou cima/baixo caso se pretenda ir para cima/baixo [106];
- 95.** Ser visualmente identificadas como tal através da sua formatação [106];

Impressão

Na impressão das folhas de cálculo eletrónicas deve-se:

- 96.** Usar a pré-visualização para ver como a folha de cálculo eletrónica vai ser impressa de modo a ajustá-la o melhor possível [120];
- 97.** Sempre que possível e adequado, a escala de impressão das folhas de cálculo eletrónicas deve ser de 100% de modo a garantir a clareza da impressão [106];
- 98.** Cada página impressa deve incluir no cabeçalho ou rodapé [106]:
 - 98.1.** Data e hora de impressão em que a página foi impressa;
 - 98.2.** Nome do livro;
 - 98.3.** Nome da folha de cálculo eletrónica;
 - 98.4.** Número da página;
 - 98.5.** Outra informação útil como por exemplo:
 - 98.5.1.** Caminho que permite localizar as folhas de cálculo eletrónicas no computador;
 - 98.5.2.** Logotipos.

Recurso a Funcionalidades Disponibilizadas pela Aplicação

- 99.** Sempre que possível, fazer uso de funcionalidades disponibilizadas pela aplicação, sendo que, no caso do *Microsoft Excel*, utilizar:
 - 99.1.** Funcionalidade da validação de dados;
 - 99.2.** Formatação condicional;
 - 99.3.** Funcionalidade da verificação de erros;
 - 99.4.** Funções lógicas (“SE”, “OU”, “E”, entre outras);
 - 99.5.** Tabelas *Pivôt*;
 - 99.6.** Tabelas do *Excel*.

Anexo B

B1 - PROTOCOLO DE VALIDAÇÃO: Protocolo de Validação das Folhas de Cálculo Eletrónicas do *Microsoft Excel* dos Produtos Acabados e de Estabilidade do Laboratório do Controlo da Qualidade

Anexo C

C1 - RELATÓRIO DE VALIDAÇÃO: Relatório de Validação das Folhas de Cálculo Eletrónicas do *Microsoft Excel* dos Produtos Acabados e de Estabilidade do Laboratório do Controlo da Qualidade

Anexo D

D1 – PROCIDEMENTO TÉCNICO: Procedimento Técnico para o Desenvolvimento, Validação, Utilização e Alteração das Folhas de Cálculo Eletrónicas dos Produtos Acabados e de Estabilidade do Laboratório do Controlo da Qualidade